Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Spinale Läsionen nach Aortografie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln beim Hund

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria Gadow
aus Berlin

1976

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr. J. Cervós-Navarro

Spinale Läsionen nach Aortografie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria Gadow
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. H. Schneider

Korreferent: Professor Dr.Dr. R. Müllenweber

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 21. 12. 1976

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1.	Spinale Läsionen nach Aortografie beim Menschen	
1.2.	Selektive Darstellung der Rückenmarksgefäße	8
1.3.	Tierexperimentelle Rückenmarksläsionen durch Aortografie	9
1.4.	Ziel der eigenen Experimente	10
2.	Material und Methoden	12
2.1.	Versuchstiere	
2.2.	Kontrastsubstanzen	12
2.3.	Kontrollversuche	12
2.4.	Versuchsablauf	13
2.5.	Postoperative Überwachung	14
2.6.	Perfusion	14
2.7.	Sektion	15
2.8.	Präparation	15
2.8.1.	Mikropalschnitte	15
2.8.2.	Paraffin- und Celloidinschnitte	17
2.9.	Dokumentation	17
3.	Versuchsergebnisse	20
3.1.	Funktionelle Ausfälle	
3.1.1.	nach Natrium-Actrizoat	
3.1.2.	nach weniger toxischen KM (MG-Diatrizoat, MG-Acetrizoat)	23
3.1.3.	Veränderungen der intraaortalen Drucke und der Herzfrequenz	24
3.2.	Zwischenfälle	26
3.3.	Pathologische Befunde am Rückenmark	
3.3.1.	Makroskopische Befunde	26
3.3.2.	Lichtmikroskopische Befunde	31
3.3.2.1.	Natrium-Acetrizoat - zeitliche Entwicklg.	31
	a) Frühveränderungen	32
	b) Vollbild der Veränderungen	39
	c) Endstadium der Veränderungen	48
3.3.2.2.	Niedrigere Konzentrationen von Na-Ac.	49
3.3.2.3.	Methylglucamin-Diatrizoat	52
3.3.2.4.	Methylglucamin-Acetrizoat	53
3.3.2.5.	Kontrollsubstanzen	53
3.3.3.	Pathologische Befunde an anderen Organen	
3.3.3.1.	Gehirn	55
3.3.3.2.	Übrige Organe	55

		Seite
4.	Diskussion	57
4.1.	Übersicht über die eigenen Befunde	
4.2.	Pathogenese	58
4.3.	Vulnerabilität	64
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

1.1. Spinale Läsionen nach Aortografie beim Menschen

Die röntgenologische Darstellung der Aorta nach translumbaler Injektion kontrastgebender Substanzen wurde von Dos Santos im Jahre 1929 eingeführt und bei 300 Patientenuntersuchungen angewendet - angeblich ohne schwere Zwischenfälle. Nach anfänglicher Verwendung des anorganischen Natriumjodid als Kontrastsubstanz ging man bald (seit 1932) auf organische Jodverbindungen über, da Na J u.a. Dünndarmnekrosen verursacht hatte (Wagner und Price 1950). Bei den ersten organischen Kontrastsubstanzen handelte es sich um Pyridonderivate und Acetrizoate mit undissoziierbar gebundenem Jod, was jedoch nicht bedeutete, daß diese Substanzen frei von Nebenwirkungen waren.

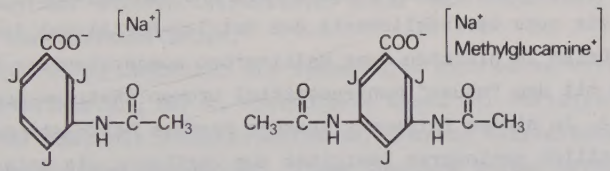


Abb.1: Chemische Formeln von Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R}) und Diatrizoat (re.)

Nach Verwendung der ersten organischen Jodverbindungen, vor allem nach Aortografie mit Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R} - s. Abb.1) wurden wiederholt (erstmals von Antoni und Lindgren - 1949) schwere Rückenmarksläsionen beschrieben. Die spinalen Ausfälle bestanden in schlaffen Paraplegien, die gelegentlich in spastische Lähmungen übergingen und meist - zumindest anfänglich - mit Sensibilitätsstörungen und Störungen der

vesikalen und analen Sphincterfunktion einhergingen. Die Lähmungen zeigten gelegentlich gute, häufig geringe oder fehlende Rückbildungstendenz. Nicht selten führte eine mehr oder weniger rasch einsetzende Urämie zum Exitus.

Margolis machte 1956 auf die hohe Neurotoxizität des Natrium-Acetrizoat aufmerksam und hielt es für selbstverständlich, daß die Substanz daraufhin aus den klinischen Beständen entfernt würde, was jedoch überraschenderweise erst im Jahre 1962 geschah. Pendergrass veröffentlichte 1958 eine Sammlung von 61 Todesfällen nach Urografie, von denen 36 Fälle sich nach intravenöser Urokoninjektion ereignet hatten.

Crawford stellte 1957 eine Liste von 13 Paraplegiefällen nach Aortografie aus der Literatur zusammen, deklarierte jedoch abschließend das Natrium-Acetrizoat zu einer bei sachgemäßer Anwendung harmlosen Substanz. Der Autor empfahl manuelle Injektion der Kontrastsubstanz in einer Dosis von weniger als 40 ml. Neben Lloyd (1959) und Sanchez-Perez (1959), die die gute Verträglichkeit des Natrium-Acetrizoat lobten, beschrieb im gleichen Jahr Wallingford ausgezeichnete Resultate mit dem "neuen" Kontrastmittel Urokon (Natrium-Acetrizoat). Zu diesem Zeitpunkt standen bereits Kontrastsubstanzen wesentlich geringerer Toxizität zur Verfügung wie beispielsweise Methylglucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R} - chemische Formel s. Abb.1).

Weitere zusammenfassende Arbeiten über spinale Läsionen nach Aortografie beim Menschen veröffentlichten Corbin (1961) und Killen und Foster (1966). Auf die Fallsammlung Killens, die sechzig zum großen Teil in der vorbestehenden Literatur beschriebene Zwischenfälle umfaßt, sei ihrer Vollständigkeit wegen besonders hingewiesen. Eine ausführliche tabellarische Übersicht in dieser Arbeit zeigt, daß bei den meisten der betroffenen Patienten vaskuläre Vorerkrankungen wie Hypertonie - teilweise mit Nierenbeteiligung -, Arteriosklerose, Aortenaneurysma bestanden.

Das Alter der Patienten lag im allgemeinen um das 60. bis 70.Lebensjahr. 15 Patienten waren jünger als 50 Jahre. In der Hälfte der Fälle wurde 70%iges Natrium-Acetrizoat verwendet. Jedoch enthält die Tabelle auch 8 Fälle spinaler Läsionen nach Verwendung von Methylglucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R}). Die KM-Injektion erfolgte in Höhe des 10.Thorakal- bis 3.Lumbalwirbels. Die motorischen Ausfälle wurden meist als Paraplegien beschrieben, die in 30% der Fälle irreversibel waren. Dagegen wurde nur selten über motorische Reaktionen unmittelbar im Anschluß an die KM-Injektion berichtet.

Efsen beschrieb im gleichen Jahr (1966) hämodynamische Veränderungen, die er nach intraaortaler Injektion von Natrium-Acetrizoat bei vier Patienten beobachtet hatte. Die Patienten wurden ebenfalls später paraparetisch. Di Chiro (1967) und Djindijan (1969), die sich in erster Linie mit spinalen Gefäßmißbildungen befaßten, berichteten über minutenlange Spasmen der unteren Extremitäten sogar nach Verwendung neuerer Kontrastsubstanzen.

Broy (1971) beschrieb die Symptomatik nach versehentlicher Katheterisierung der A. radicularis magna bei Aortografie als heftige, mit Streckkrämpfen der unteren Extremitäten einhergehende Rückenschmerzen. Diese Symptome traten bereits nach Injektion von 3 ml Methylglucamin-Diatrizoat - einer geringen Dosis eines wenig toxischen KM - auf. Die Folge weiterer Injektionen war auch hier eine komplette distale Paraparese. Broy äußerte den Verdacht einer erheblichen Dunkelziffer von KM-Zwischenfällen und forderte die Entwicklung neuer Kontrastsubstanzen, die vor der klinischen Anwendung eingehend auf neurotoxische Nebeneffekte zu überprüfen wären.

Hilal (1970), auf dessen Anregung hin die Synthese des Iothalamat-Dimeren erfolgte und der die Synthese von Kontrastsubstanzen auf Gelatinebasis mit noch geringerer Neurotoxizität in Aussicht stellte, führte folgende Verbesserungen der KM seit Methylglucamin-Diatrizoat an:

- Verwendung von Iothalamat - einem Diatrizoat-Isomer
- in jedem Falle Substitution mit Methylglucamin statt mit Na^+
- Synthese von Dimeren, um verringerte KM-Osmolarität bei gleichbleibendem Jodgehalt zu erreichen .

Dagegen hielt Hilal aufgrund eigener experimenteller Untersuchungen Ioxithalamat, von Chevrot (1970) befürwortet und Iodamid, mit dem Ellegast et al.(1973) gute Erfahrungen machten, für stärker neurotoxisch als Iothalamat.

Margolis (1970) wies darauf hin, daß die Kontrastsubstanzen zwar verbessert worden seien, die Zahl angiografischer Untersuchungen insgesamt jedoch zugenommen habe und damit die Gesamtzahl eventueller Zwischenfälle. Der Autor äußerte v.a. Bedenken hinsichtlich der seit 1964 geübten Technik der selektiven Katheterisierung von Spinalarterien, die im folgenden kurz erörtert sei.

1.2. Selektive Darstellung der Rückenmarksgefäße

Diese Technik wurde entwickelt, um spinale Gefäßanomalien und Tumoren besser zur Darstellung zu bringen. Vor allem die Arbeitsgruppen um Di Chiro und um Djindijan führten - zunächst im Tierexperiment, später als klinische Untersuchungsmethode - die selektive Katheterisierung der das Rückenmark versorgenden Arterien von der Aorta aus durch. Die Autoren hielten die selektive Katheterisierung für gefahrloser für das Rückenmark als die Aortografie, da jeweils nur eine Dosis von 3-5 ml KM injiziert werde. Während permanente Komplikationen nicht beobachtet wurden, berichtete jedoch Djindijan (1969) über "passagere medulläre Epilepsien" bei 8 von 180 Untersuchungen. Bradac et al.(1971) sahen keine Spasmen, selbst dann nicht, wenn Mehrfachinjektionen in kurzen Abständen vorgenommen wurden. Bussat und Djindijan (1973) warnten dagegen vor Mehrfachinjektionen und hielten einen mehrtägigen Abstand bei wiederholten Injektionen für angezeigt.

Keine Komplikationen bei selektiver spinaler Angiografie sahen Viamonte (1963) und Vogelsang (1972). Aber Nordenström (1963) und Feigelson, Ravin (1965) berichteten über Hemiparesen nach wiederholten Kontrastmittelinjektionen in Spinalarterien. Auch Margolis (1970) und Broy (1971) warnten vor kritikloser Anwendung der Methode vor allem bei zusätzlicher Verwendung vasopressorischer Substanzen. Ebenso sei bei Patienten mit vaskulären, das extraspinale Gefäßbett einengenden Vorerkrankungen erhöhte Vorsicht geboten.

1.3. Tierexperimentelle Rückenmarksläsionen durch Aortografie

Experimentelle Untersuchungen über spinale Läsionen durch intraaortal verabreichte Kontrastsubstanzen wurden v.a. von Margolis und Mitarb. durchgeführt. Margolis et al. hielten das Rückenmark des Hundes für das am besten geeignete Modell zur Prüfung der KM-Toxizität. Vor den Arbeiten der Margolis-Gruppe war bereits eine Veröffentlichung von Hol und Skjerven (1954) erschienen, in der experimentelle Rückenmarksläsionen nach Aortografie mit Iodopyracet (Diodrast^{R}) und die Markierung der Läsionen mit Trypanblau bei Kaninchen beschrieben wurden.

Bei den ersten von Margolis und Mitarb.(1956) veröffentlichten Experimenten wurden Iodopyracet und Natrium-Acetrizoat verwendet, wobei Acetrizoat sich als das toxischere der beiden Medien erwies. In einer zweiten Versuchsreihe (1957) wurde dann nur noch Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R}) in zwei unterschiedlichen Konzentrationen verwendet. Bei der letztgenannten Versuchsserie wurde die spinale Zirkulation mit Hilfe eines fluoreszierenden Farbstoffs unter dem Mikroskop beobachtet.

Weitere Arbeiten der gleichen Gruppe befaßten sich mit Kontrastmitteleffekten bei Kombination mit vasopressorischen

Substanzen (Margolis und Yerasimedes 1966) bzw. bei Kreislaufzentralisation durch den "diving effect", der durch Eintauchen des Kopfes in kaltes Wasser erzeugt wurde (Margolis et al. 1972).

Eine andere Gruppe, die Auswirkungen der intraaortalen KM-Applikation auf das Rückenmark experimentell untersuchte, war die Gruppe um Killen. In einer 1959 veröffentlichten Arbeit wurden ältere und neuere Kontrastsubstanzen bezüglich ihrer Neurotoxizität geprüft, wobei abschließend Hypaque^{R} (eine Mischung aus Natrium- und Methylglucaminsalzen des Diatrizoat) als Substanz mit der vergleichsweise geringsten Neurotoxizität empfohlen wurde. In einer weiteren Versuchsserie (Killen und Lance 1960) wurde der die KM-Toxizität potenzierende Effekt wiederholter Injektionen bei Verwendung von 70%igem Iodopyracet (Diodrast^{R}) und 90%igem Diprotrizoat (Miokon^{R}) nachgewiesen. Wiederholte Injektionen bei zusätzlicher Aortenocclusion nahm Törnell (1969) vor.

1.4. Ziel der eigenen Experimente

In den oben erwähnten Arbeiten wurden folgende Möglichkeiten der Pathogenese spinaler, durch Aortografie verursachter Läsionen herausgestellt:

- erhöhte Reaktionsbereitschaft des Patienten z.B. bei vorbestehenden vaskulären Schäden
- Faktoren, die die Injektionstechnik betreffen
- physikalische und chemische Eigenschaften der KM, die
  - vaskuläre Störungen
  - spezifisch neurotoxische Wirkungen
  - metabolische Störungen

  zur Folge haben können .

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um vorwiegend neuropathologische Untersuchungen handelt, die bei früheren experimentellen Arbeiten nicht sehr intensiv betrieben wurden,

standen hier folgende Fragen im Mittelpunkt:

- Werden auch durch neuere KM wie Diatrizoate neurologische Störungen und/oder histologische Veränderungen ausgelöst?
- Läßt sich eine Korrelation herstellen zwischen hämodynamischen und neurologischen Störungen in vivo und histologischen (post mortem) Veränderungen?
- Frühstadien histologischer Veränderungen: welche Strukturen sind zuerst betroffen?

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Insgesamt wurden 30 Hunde untersucht. Um bei relativ konstanten anatomischen und physiologischen Bedingungen vergleichbare Resultate zu erhalten, verwendeten wir für experimentelle Zwecke gezüchtete Beagle-Hunde.+ Das Alter der Hunde lag zwischen 7 1/2 Monaten und 7 1/2 Jahren. Die meisten Beagles waren ungefähr 2 Jahre alt. Acht Hunde waren älter als 4 Jahre, ein Hund noch nicht 1 Jahr alt. Das Körpergewicht betrug im Durchschnitt 10,3 kg bei einer Schwankungsbreite zwischen 7,5 kg und 13,1 kg. Bis auf ein Kontrolltier (T 639, Mannitkontrolle) waren alle Hunde weiblichen Geschlechts.

2.2. Kontrastsubstanzen

Von den 30 Versuchstieren wurden 26 Tiere der transfemoralen Aortografie mit verschiedenen Kontrastsubstanzen unterzogen. Die übrigen 4 Hunde dienten der Kontrolle. Sechs Tiere erhielten Methylglucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R}) als 60%ige Lösung, 6 Tiere 70%iges Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R}), 11 Tiere 45-65%iges Urokon und 3 Tiere das Methylglucaminsalz des Acetrizoat (Methylglucamin-Urokon).

Die jeweils verabreichte Dosis betrug 2 ml/kg KG. Eine zweite Dosis wurde in 7 Fällen 10 Minuten nach der ersten Injektion, in einem Fall nach einem Tag, bei einem weiteren Hund nach Ablauf von 5 Tagen vorgenommen.

2.3. Kontrollversuche

Bei 3 Hunden wurde die Kontrastmittelinjektion durch intraaortale Applikation hypertoner Lösungen ersetzt, deren Osmolarität der der Kontrastsubstanzen entsprach (Angiografin^{R}: 1497,7 mosmol/L). Bei zwei dieser Versuche wurde

+ Die Beagles und die Röntgenkontrastmittel wurden freundlicherweise von der Fa.Schering zur Verfügung gestellt.

30%iges Mannit verwendet, bei dem dritten hypertone Kochsalzlösung (639 g/L).

Analog der KM-Injektion wurden 2 ml/kg der Kontrollsubstanz injiziert. Eine zweite Injektion der gleichen Lösungsmenge erfolgte 10 Min. nach der 1.Injektion.

Ein Hund wurde ohne intraaortale Injektion belassen, aber nach der gleichen Methode wie die übrigen Beagles durch Perfusion getötet (s.u.).

2.4. Versuchsablauf

Die experimentelle Aortografie lief in folgender Weise ab: Nach Gewichtskontrolle und neurologischer Voruntersuchung des Versuchshundes wurde die Narkose mit Atropin (0,25 mg - i.m.) und Penthotal (0,25 g i.v.) eingeleitet, dann wurde endotracheal intubiert und eine Inhalationsnarkose über den Narkoseapparat "Tiberius"(Draeger/Lübeck) mit Halothan, N_2O und O_2 aufrechterhalten.

Die rechte Femoralarterie wurde distal der Leistenbeuge freipräpariert und unterbunden. Nach Eröffnung der Arterie durch einen Scherenschlag proximal der Abbindung wurde der mit Kochsalzlösung gefüllte Katheter (2 mm Ø) über die Femoralarterie in die Aorta vorgeschoben bis etwa in Höhe des 1.LWK und an der Punktionsstelle fixiert. Nach Katheterdarstellung mit einer Testdosis von 1 ml KM-Lösung und evt. Lagekorrektur der Katheterspitze erfolgte die Injektion der vollen KM-Dosis unter manuellem Druck innerhalb von 2-5(-7)sec. und unmittelbar anschließend eine Röntgenaufnahme der Aorta.

Die intraaortalen Drucke wurden vor und nach der Injektion über den Aortenkatheter registriert (mit einem Statham-Element, angeschlossen an einen Polygraphen der Fa.Schwarzer). Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Herzaktionen überwacht (Extr.-Abl. I-III, abgeleitet mit intracutanen Nadelelektroden).

Die Muskeleigenreflexe der Oberen und Unteren Extremitäten wurden unmittelbar nach der Aortografie geprüft, dann wieder nach Naht und steriler Abdeckung der Punktionswunde, wobei auch pathologische Reflexe der Rückenmuskulatur berücksichtigt wurden. Nach Absetzen der Inhalationsnarkose wurde, wenn nicht bereits Spontanentleerung erfolgt war, die Harnblase durch manuellen Druck entleert.

2.5. Postoperative Überwachung

Die Versuchshunde wurden kontinuierlich beobachtet, bis die Narkose abgeklungen war. Dann wurde eine weitere Reflexprüfung vorgenommen. Bei der weiteren Beobachtung wurden neben dem Reflexstatus Veränderungen von Gang und Stand registriert - in drei Fällen mit ausgeprägten Bewegungsstörungen mittels Filmkamera. Eine letzte eingehende neurologische Untersuchung erfolgte vor der Tötung des Versuchstieres.

2.6. Perfusion

Die Perfusion wurde in Abständen zwischen 4 Stunden und drei Wochen nach der ersten Kontrastmittelapplikation vorgenommen, bei den Kontrolltieren nach jeweils 24 Stunden. Als Fixierungsmittel wurde 5%iges phosphat-gepuffertes Glutaraldehyd (pH 7,4. Menge: ca 2000 ml) verwendet.

Dazu wurde der Thorax des Versuchstieres in tiefer Narkose eröffnet und ein Polyäthylenschlauch durch die eröffnete Herzspitze bei schlagendem Herzen in die Aorta ascendens vorgeschoben. Zunächst wurde das Gefäßsystem 10 Min. lang mit 1500 ml Ringerlösung durchspült. Anschließend erfolgte die Perfusionsfixierung mit Glutaraldehyd über eine Zeit von 30-40 Minuten.

Die erste Portion Glutaraldehyd war mit 4 ml Arterenol^{R} versetzt, um die Herzaktion möglichst lange in Gang zu halten und bei peripherer Vasokonstriktion gute Perfusion des

nicht noradrenalinempfindlichen Gefäßsystems des ZNS zu gewährleisten (s. Cammermeyer 1968).

2.7. Sektion

Außer Rückenmark und Gehirn wurden folgende Organe entnommen, seziert und für die histologische Bearbeitung zugeschnitten: Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Harnblase, mehrere Lymphknoten (cervikale,parahiläre,paraaortale Lk.), Ausschnitte aus Aorta abdominalis und Dünndarm.

2.8. Präparation

Die Organe wurden in 10%igem Formalin nachfixiert mit Ausnahme des Rückenmarks, das zunächst in 5%iges Glutaraldehyd gebracht wurde. Die arteriellen Rückenmarkszuflüsse (s.Abb.2, S.16) wurden von Herrn Ondra aufgesucht und in einer speziellen Arbeit beschrieben (Ondra 1976).

Das Rückenmark wurde dann in folgender Weise für die histologische Bearbeitung vorbereitet:

2.8.1. Mikropalschnitte

Aus dem 4.Cervikalsegment, dem 13.Thorakalsegment, sechs Lumbal- und zwei Sakralsegmenten wurden jeweils vier Blöcke von etwa 0,5 mm Dicke und 1,5 mm Länge und Breite zugeschnitten unter Einschluß von Vorderhorn und Hinterhornbasis. Nach vier- bis achtstündiger Immersionsfixierung in Glutaraldehyd wurden die Blöcke zwei Tage lang in Saccharosewaschlösung belassen. Für die Nachfixierung wurde Osmiumtetroxid verwendet (Einwirkdauer: 4 Stunden). Nach Entwässerung in Äthanol (je 5 Min. in 50%igem, 75%igem, 95%igem und zweimal 20 Min. in 100%igem Äthanol) folgte die Einbettung der Blöcke in Mikropal.

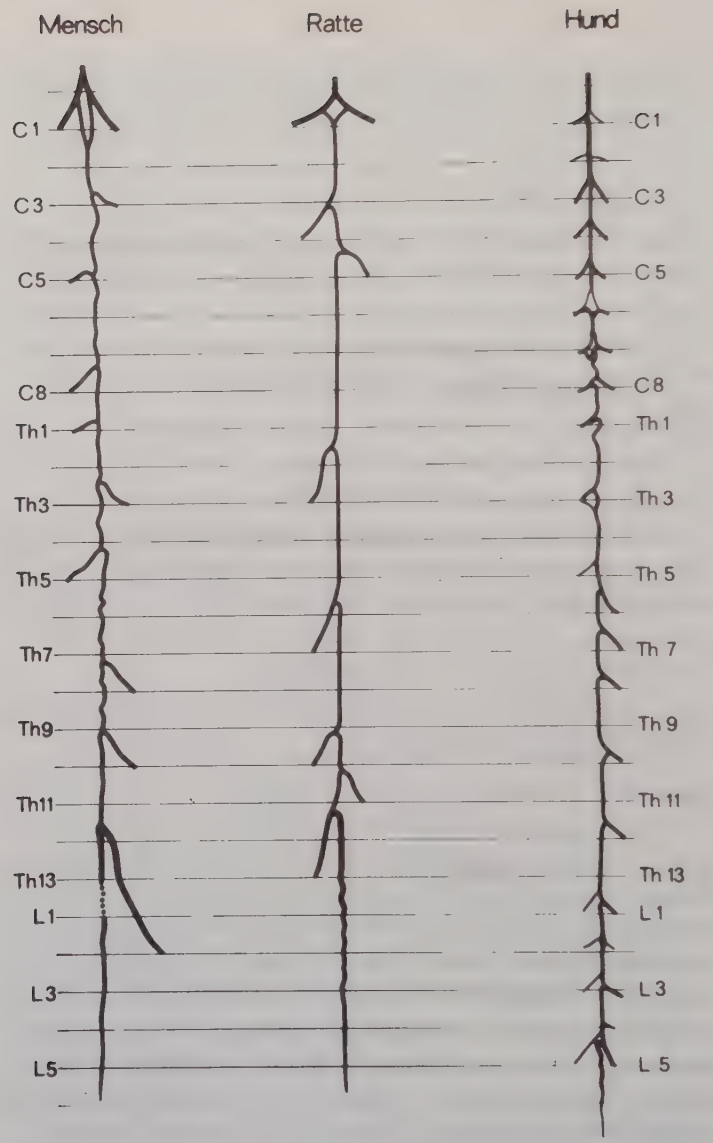


Abb.2: Vorderwurzelarterien und ventrale Längsanastomosen - vergleichende Schemata nach Untersuchungen von Ondra, S.T.(1976)

Mit dem Utratom (LKB Stockholm) wurden aus den Blöcken Semidünnschnitte (Dicke: 0,5 bis 2/u)hergestellt, die dann mit 5%iger Giemsalösung gefärbt, in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und eingedeckt wurden.

2.8.2. Paraffin- und Celloidinschnitte

Aus den angegebenen Segmenten wurden dickere Querschnitte in Formalin nachfixiert und in Paraffin und Celloidin eingebettet. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, mit Methylenblau (Methode nach Nissl) und mit der Markscheidenfärbung nach Klüver-Barrera behandelt, die Celloidinschnitte mit H.E., Methylenblau, mit der Markscheidenfärbung nach Weigert und der Elasticafärbung nach Van Gieson.

Vom Gehirn wurden Frontalscheiben aus den Lobi frontalis und occipitalis, aus Kleinhirn und Medulla oblongata, eine Doppelhemisphäre in Höhe der Hypophyse und ein Frontalschnitt durch Pons und Mittelhirn in Celloidin eingebettet und den gleichen Färbemethoden unterzogen wie die Celloidinschnitte des Rückenmarks.

Die Gewebsproben aus den übrigen Organen wurden in Paraffin eingebettet und mit H.E., Elasticafärbung und Eisen-II-Färbung (Berliner Blau) behandelt. An Myokard, Leber und Niere wurde außerdem eine Fettfärbung (Sudan IV) durchgeführt.

2.9. Dokumentation

Für jedes Tier wurde ein Untersuchungsbogen angelegt. Dafür wurden Vordrucke verwendet, in die folgende Daten einzutragen waren: Alter und Gewicht des Hundes, Narkosemedikation, Daten über elektrophysiologische Überwachung, Angaben über Katheterdurchmesser, -lage und -zugang. Des weiteren wurden Typ und Dosierung des Kontrastmittels, direkte Reaktionen auf die Kontrastmittelinjektion, Zwischenfälle

während des Versuchs, Verlauf und bleibende Ausfälle festgehalten. Die Menge der Perfusionslösungen, die Perfusionsdauer und die Qualität der Fixierung wurden registriert, ferner makroskopische Befunde bei der Sektion.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen wurden zunächst tabellarisch aufgezeichnet. Auffällige histologische Befunde wurden fotomikroskopisch festgehalten (Fotomikroskop: Orthoplan-Mikroskop mit Orthomat-Kamera - Fa.Leitz. Film: Agfapan 25/15 DIN).

Übersichtstabelle der Versuchshunde

Substanz	Konz.	T-Nr.	Dosis (ml/kg)	H.K.	N.R.	N.A.	ÜZ
Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R})	70%	648	2	Th13/L1	+++	+++	6 Std.
	70%	649	2	Th13/L1	+++	+++	24 "
	70%	652	2	Th11/12	+	+	8 "
	70%	654	2	Th12/13	++	+++	7 "
	70%	656	2x2	Th12/13	+	+++	4 "
	70%	723	2	nicht kontrolliert	+++	++++	3 Wochen
Natrium-Acetrizoat	45%	503	2x2 +N^{x}	Th12/13	+	+++	48 Std.
	65%	513	2	Th13/L1	++	+++	48 "
	65%	545	1	Th13/L1	(+)	+	48 "
	65%	555	1,5	L2	+	+	48 "
	65%	570	2	Th11/12	-	-	48 "
	56%	577	2	L3	+++	+++	20 "
	56%	580	1+2	Th12/13	++	+	7 Tage
	56%	596	2	Th13/L1	++	+	48 Std.
	65%	607	2x2 +H^{xx}	Th13/L1	-	+	48 "
	65%	618	2x2	Th13/L1	++	++	30 "
	65%	626	2x2	Th12/13	-	+	24 "
Methyl-glucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R})	60%	502	2+2+1	Th13/L1	(+)	(+)	48 "
	60%	608	2x2	Th12/13	(+)	+	24 "
	60%	660	2x2	Th13/L1	-	(+)	24 "
	60%	665	2	L1	+	+	24 "
	60%	724	2	L1	-	-	24 "
	60%	739	2	L2	-	(+)	24 "
Methyl-glucamin-Acetrizoat (MG-Urokon)	65%	552	2	L1	-	-	28 "
	65%	643	2	Th13/L1	-	-	1/2 "
	65%	655	2	Th12/13	-	-	28 "
Mannit	30%	636	2x2		-	-	24 "
Mannit	30%	639	2x2		-	-	24 "
Na Cl	63,9%	641	2x2		-	-	24 "
-		666	-		-	-	- "

Abkürzungen:
+N^{x} - mit Noradrenalin-Injektion
+H^{xx} - mit Heparin-Injektion
H.K. - Höhe der Katheterspitze, auf RM-Segmente bezogen
N.R. - Neurologische Reaktionen unmittelbar im Anschluß an die KM-Injektion
N.A. - bleibende neurologische Ausfälle
ÜZ - Überlebenszeit nach der 1. KM-Injektion

3. Versuchsergebnisse

3.1. Funktionelle Ausfälle

3.1.1. nach Natrium-Acetrizoat

Die in der Literatur mehrfach beschriebene neurologische Symptomatik mit entsprechenden neuropathologischen Veränderungen war in der vorliegenden Versuchsreihe in charakteristischer Weise nur nach Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R}) zu beobachten, und zwar deutlich häufiger nach 70%igem als nach 65%igem Urokon. Im typischen Falle hatte eine Urokon-Injektion folgende Nachwirkungen:

Nach kurzdauernder Apnoe folgte eine Streckung der Hinterläufe, die in eine Serie klonisch-tonischer motorischer Spontanentladungen überging. Die Entladungen begannen nach einer Latenzzeit von mindestens 3 sec. p.i. an den Hinterläufen, griffen nach 1-3 Min. auf die Vorderläufe über und hielten bis zu 10 Min. an. Danach folgte eine Phase, in der nur noch vereinzelt und in Abständen von 1-2 Min. klonische Zuckungen der Hinteren Extremitäten zu beobachten waren. In dieser Phase waren die Reflexe, v.a. der Patellarsehnenreflex hochgradig gesteigert und von pathologischen Mitbewegungen und gekreuzten Reflexen begleitet. Die paravertebrale Rückenmuskulatur zeigte bei Versuchstieren mit stark pathologischem Reflexstatus Faszikulationen bei nur leichter Perkussion.

Diese eindrucksvolle Symptomatik wurde bei vier der sechs Hunde beobachtet, denen 2 ml/kg 70%iges Natrium-Acetrizoat verabreicht worden war. Bei Berücksichtigung der Katheterlage fällt auf, daß bei Lage der Katheterspitze in Höhe des 1.Lumbalwirbels (entsprechend dem thorakolumbalen Übergang des Rückenmarks) längeranhaltende Streckkrämpfe auftraten (Dauer 7-10 Min. - bei drei Hunden) als bei anderer Katheterlage. In einem Fall (T 654) dauerten die Streckkrämpfe nur eine Minute an; hier lag der Katheter um ein Segment höher. Bei

einem der beiden übrigen Urokon-70-Hunde (T 656), bei dem die erste Injektion (Inj.dauer mit 7 sec. länger als bei den anderen Experimenten) ohne direkte Folgen blieb, die zweite lediglich mit einer leichten Beugung der Hinterläufe beantwortet wurde, lag die Katheterspitze ebenfalls bei Th 13, bei dem sechsten, der jegliche motorische Reaktion vermissen ließ (T 652), in Höhe des 12.Thorakalwirbels.

Bei der anderen Urokongruppe (Urokon 45-65%) ließen sich die neurologischen Reaktionen weniger eindeutig auf die Katheterlage beziehen. Insgesamt waren spinale Krämpfe seltener zu beobachten. Motorische Reaktionen traten bei acht der elf Hunde auf: in einem Fall in Form generalisierter Streckkrämpfe; in zwei Fällen waren Hinterläufe und Vorderläufe von den motorischen Spontanentladungen betroffen, in zwei weiteren Fällen nur die Hinterläufe. Bei drei Hunden beschränkte sich die motorische Reaktion auf eine kurze Streckung der Hinteren Extremitäten, vier ließen bis auf leichte respiratorische Veränderungen jegliche Symptomatik vermissen.

Die motorischen Entladungen waren weniger massiv und von kürzerer Dauer als nach 70%igem Natrium-Acetrizoat. Die Atmung war bei dieser Urokongruppe einige Sekunden nach beendeter Injektion vertieft und beschleunigt; eine apnoische Phase wie regelmäßig nach 70%igem Natrium-Acetrizoat wurde selten beobachtet.

Bei einem Vergleich dieser 11 Fälle läßt sich eine Beziehung zwischen KM-Konzentration und Stärke der motorischen Reaktionen kaum herstellen. Nähere Erklärungen für die unterschiedliche Reaktionsweise würden sich eventuell aus genauer Kenntnis der Injektionsdauer, die nicht in allen Fällen notiert wurde, und der Lagebeziehung der Katheterspitze zu arteriellen Rückenmarkszuflüssen ergeben.

Der postoperative Verlauf zeigte bei voll ausgeprägter Symptomatik - wiederum nach Natrium-Acetrizoat 70% bestehendfolgende Entwicklung: Nach einer verlängerten Aufwachphase

zeigten die Hinterläufe starke Schwäche bei Areflexie, die Vorderläufe Hyperreflexie. Stehversuche mißlangen, und bei Laufversuchen gelang es dem Tier lediglich, die Vorderläufe in Bewegung zu setzen, während das Hinterteil mit den im Hüftgelenk gebeugten, im Kniegelenk gestreckten Hinterläufen mühsam nachgezogen wurde. Eine so hochgradige Einschränkung der Lauffähigkeit bestand irreversibel bis zur Tötung bei vier der mit 70%igem Natrium-Acetrizoat aortografierten Tiere. Bei einem fünften war die Funktionsprüfung wegen einer 4 Stunden p.i. bestehenden tiefen Bewußtlosigkeit nicht möglich; der stark pathologische Reflexstatus ließ jedoch eine hochgradige Funktionseinschränkung der Extremitätenmuskulatur vermuten. Nur einer der 6 Hunde (T 652) war 8 Stunden nach Injektion von Natrium-Acetrizoat 70% lauffähig. Jedoch war auch hier der Bewegungsablauf durch eine gewisse Spastik der Hinteren Extremitäten gestört.

Eine ausgesprochene Progredienz zeigten die neurologischen Ausfälle bei dem Versuchshund (T 723), der nach Injektion von 2 ml/kg 70%igen Natrium-Acetrizoats drei Wochen lang beobachtet wurde. Nach anfänglicher Hyperreflexie der Vorderen und Areflexie bei spastischer Paraparese der Hinteren Extremitäten bestand an dem der Injektion folgenden Tag eine schlaffe Plegie der Hinterläufe sowie spastische Parese der Vorderläufe. Vom 13.Tag an entwickelte sich eine ausgeprägte Streckspastik der Hinterläufe bei persistierender Areflexie. Am 19.Tag waren Spontanfaszikulationen der Muskulatur der Hinteren Extremitäten bis hinauf in die Mm.glutei zu beobachten. An den Vorderen Extremitäten traten Muskelfaszikulationen bei Auslösung der Eigenreflexe auf. Eine (zunächst scheinbar rückläufige) Hyperreflexie der Vorderläufe war am 20.Tag erneut vorhanden.

Am 21.Tag begann die bis dahin bestehende Streckspastik der Hinterläufe einer kompletten schlaffen distalen Paraplegie zu weichen. Ulzerationen an der rechten Hinterpfote, Decubitus und komplette Blasenlähmung wiesen auf eine Beteiligung des sensiblen und des autonomen Systems hin.

Dagegen zeigten die neurologischen Ausfälle nach Injektion weniger konzentrierter Lösungen des Natrium-Acetrizoat eher reversible Tendenz. Nur 4 Hunde aus dieser Gruppe waren nach 48 bzw. nach 24 Stunden infolge einer Spastik der Hin-

teren Extremitäten stärker laufbehindert. Sie gehörten zu den Tieren, die bereits die Injektion mit deutlichen motorischen Reaktionen beantwortet hatten. Komplett reversibel war eine anfänglich bestehende Hyperreflexie der Hinterläufe bei einem Hund dieser Gruppe (T 580); bei 4 Hunden war die neurologische Symptomatik partiell reversibel mit noch nach 1-2 Tagen bestehender Hyperreflexie, wobei jedoch keine wesentlichen Bewegungsbehinderungen bestanden.

Eine Funktionsstörung des Sphincter vesicae, die eine manuelle Blasenentleerung erforderlich machte, bestand bei drei Urokon-Hunden. Stuhlinkontinenz wurde nur in einem Fall (T 648) nach 70%igem Natrium-Acetrizoat beobachtet.

3.1.2. Funktionelle Ausfälle nach weniger toxischen KM (Methylglucamin-Diatrizoat, Methylglucamin-Acetrizoat)

Motorische Reaktionen unmittelbar im Anschluß an die KM-Injektion, wie sie nach Natrium-Acetrizoat auftraten, wurden nach MG-Diatrizoat in keinem der 6 Fälle beobachtet. Lediglich in der Aufwachphase kam es bei drei Hunden (T 502, T 608, T 665) zu kurzdauernden Streckkloni bzw. zu einer 1 Minute anhaltenden Extensionsstellung der Hinteren Extremitäten. Hyperreflexie der Hinteren Extremitäten bei muskulärer Schwäche 5 Std. nach Injektion von MG-Diatrizoat zeigte ein Hund, der jedoch 3 Tage später neurologisch unauffällig war (T 739). Am deutlichsten war die Symptomatik bei T 665, bei dem in der Aufwachphase Streckkloni auftraten und eine Hyperreflexie der Hinteren Extremitäten noch nach 24 Std. bestand.

Respiratorische Veränderungen wurden nach Gabe von MG-Diatrizoat in zwei Fällen gesehen: im einen Fall (T 739) war die Atemfrequenz 1 Min. lang erhöht, im anderen Fall war die Atmung vertieft und verlangsamt (T 665).

Die Injektionen von Methylglucamin-Acetrizoat hatten keine unmittelbaren Folgen. Auch im weiteren Verlauf waren auffällige neurologische Veränderungen nicht nachweisbar.

Bei den Kontrollexperimenten bestand in einem Fall leichte Hyperreflexie der Hinterläufe nach Mannitgabe - allerdings nach arterieller Blutung während des Experiments (T 636).

3.1.3. Veränderungen der intraaortalen Drucke und der Herzfrequenz

Die vor und nach Injektion von Natrium-Acetrizoat registrierten intraaortalen Drucke (s. Abb.3) zeigten in drei Fällen initial einen Druckanstieg (Druckmaximum 6.-10.sec. p.i.) um 20 bis 40 mmHg, worauf ein steiler Druckabfall um 30 bis 90 mmHg folgte. Danach folgte entweder eine Phase

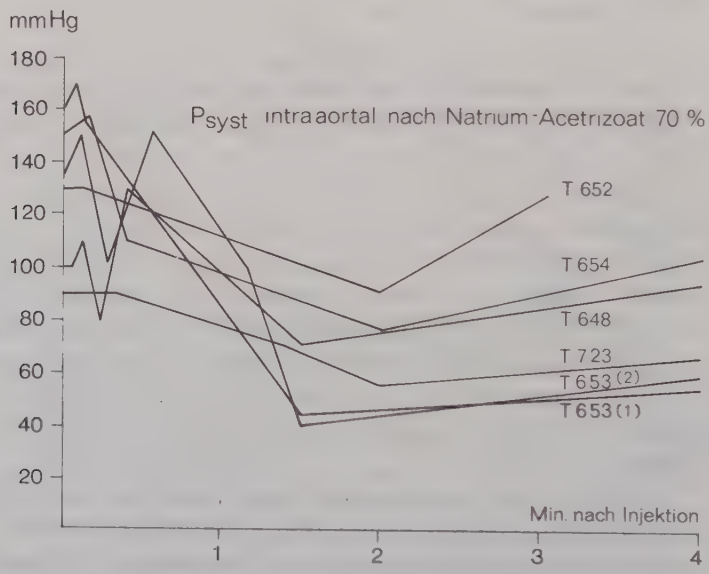


Abb.3: Intraaortale systolische Drucke nach Urokon^{R} 70%.

allmählicheren Druckabfalls oder (in zwei Fällen) erneut ein steiler Druckanstieg um 50 mmHg. Das Druckminimum war nach 1,5 bis 2 Minuten erreicht. Nach Überwindung des Druckminimums dauerte es etwa 10 Minuten, bis sich die Ausgangswerte wieder einstellten.

Die hämodynamischen Veränderungen nach Injektion von Methylglucamin-Acetrizoat unterschieden sich nicht wesentlich von den durch Natrium-Acetrizoat hervorgerufenen Druck- und Frequenzänderungen (Druckabfall auf 50 mmHg unter Ausgangswert, Frequenzanstieg um 10/Min.).

Die Injektionen von MG-Diatrizoat hatten neben einem initialen Druckanstieg ebenfalls einen Druckabfall zur Folge, der jedoch maximal nur 20 mmHg betrug. Die Ausgangsdrucke waren bereits 1 Min. p.i. wieder erreicht. Die um 10-20/Min. erhöhte Herzfrequenz normalisierte sich ebenfalls rasch.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach Natrium-Acetrizoat Blutdruck und Herzfrequenz stärkeren Veränderungen unterliegen, wobei der intraaortale Druck auf niedrigere Werte absinkt, die Herzfrequenz stärkere Schwankungen erfährt als nach Injektion von MG-Diatrizoat, wonach die hämodynamische Ausgangslage zudem sehr viel rascher wiederhergestellt ist als nach Injektion von Natrium-Acetrizoat oder MG-Acetrizoat.

Was die Kontrollinjektionen betrifft, so ist der Verlauf der Druckkurven dem nach Angiografin^{R} vergleichbar (Ausgangsdruck nach 1 Min. wiederhergestellt). Die Druckschwankungen waren allerdings mit 30 mmHg Druckdefizit nach Injektion der stark hypertonen Na Cl-Lösung und 15 bzw.35 mmHg Defizit nach Mannitlösung stärker ausgeprägt als nach MG-Diatrizoat-Injektion. Während Mannitgabe die Herzfrequenz nicht beeinflußte, wurde nach Na Cl-Injektion 1 Min. lang eine um 20/Min. verringerte Herzfrequenz registriert.

3.2. Zwischenfälle

Außer dem erwähnten Blutverlust bei einem der Kontrollexperimente kam es zu postoperativem Blutverlust bei einem Hund (T 607), dem versuchsweise Heparin (Liquemin®) in einer Dosis von 2 ml intraarteriell vor Injektion des KM (Natrium-Acetrizoat 65% - 2x2 ml/kg) verabreicht worden war. Im weiteren Verlauf war hinsichtlich der neurologischen Symptomatik eher eine raschere Besserung bei dem mit Heparin vorbehandelten Tier festzustellen.

Zwei vorzeitig eintretende Todesfälle waren nicht eindeutig zu erklären, es sei denn man führt sie auf zerebrale Beteiligung durch einen die Barbituratnarkose verstärkenden KM-Effekt zurück. Die Kontrastsubstanz war in beiden Fällen Natrium-Acetrizoat. Bei dem einen der beiden Hunde (T 577) war nach 56%igem Na-Ac. bei etwas zu flacher Inhalationsnarkose ein generalisierter Krampfanfall aufgetreten; der Hund wurde 20 Stunden nach der Aortografie tot vorgefunden. Bei dem zweiten Hund (T 654) mußte 6 Stunden nach Na-Ac. 70% (2 ml/kg) die Tötung durch Perfusion vorzeitig erfolgen, da das Tier tief bewußtlos war und weitere Zeichen einer zerebralen Schädigung wie Spontannystagmus, Opisthotonus und spinale Reflexe aufwies.

3.3. Pathologische Befunde am Rückenmark

3.3.1. Makroskopische Befunde

Die Überlebenszeiten nach der KM-Injektion waren in den meisten Fällen zu kurz, als daß sich makroskopisch eindrucksvolle Läsionen hätten entwickeln können. Die cystische Nekrose des unteren Spinalmarks drei Wochen nach Injektion des 70%igen Natrium-Acetrizoat (T 723) kennzeichnet hingegen klar Lokalisation und Art der Schädigung: vom 13. Thorakalsegment an nach kaudal lag

Abb.4: T 723 - Na-Ac. 70% - 3 Wo. ÜZ. Querschnitte aus oberem und unterem Lumbalmark. Cystische Nekrose der grauen Substanz, teilweise unter Einbeziehung der weißen Substanz

eine cystische Nekrose der gesamten grauen, teilweise auch der weißen Substanz vor, die nicht ganz symmetrisch war und im Sacralmark wieder Randstrukturen der Grisea aussparte (s. Abb.4).

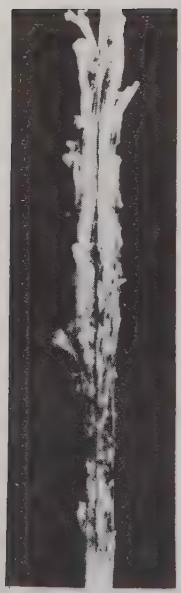
Nur in einem weiteren Fall (T 649) waren nach Natrium-Acetrizoat 70% - hier nach 24 Std. ÜZ - makroskopische Veränderungen in Form stecknadelkopfgroßer Blutungen im oberen Lumbalmark sichtbar (Abb.6a). Lichtmikroskopisch war außerdem Status spongiosus bzw. Ödem - teils herdförmig, teils konfluierend - erkennbar (Abb.6b).

Urokonlösungen geringerer Konzentration verursachten in zwei Fällen makroskopisch sichtbare Läsionen: Bei T 503 war nach zwei Injektionen im Abstand von 24 Stunden das gesamte Lumbalmark von einer schweren hämorrhagischen Nekrose betroffen (Abb.5, Abb.24).

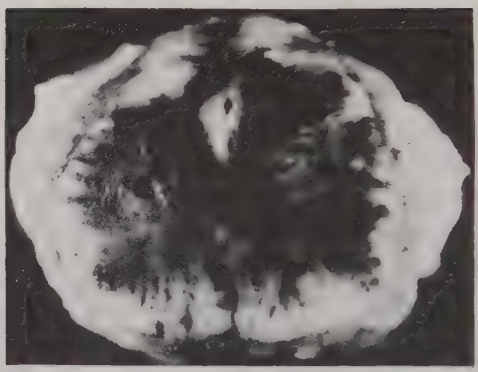
Bei T 513 waren (nach einmaliger Injektion 65%igen Natrium-Acetrizoats) makroskopisch im 4. und 5.Lumbalsegment stecknadelkopfgroße Blutungen im zentralen Vorderhorn bzw. an der Hinterhornbasis erkennbar (Abb.7).

Nach Methylglucamin-Diatrizoat sowie nach Injektion der Kontrollsubstanzen wurden keine makroskopisch sichtbaren Läsionen gefunden.

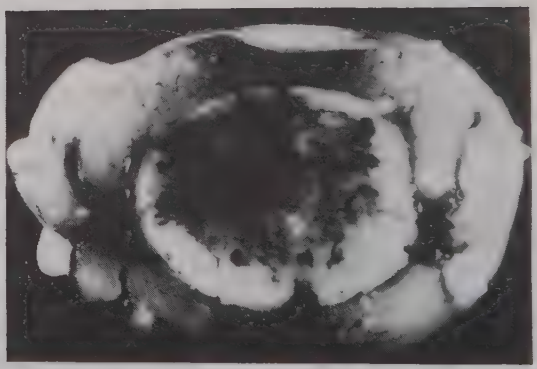
Makroskopische Befunde



a



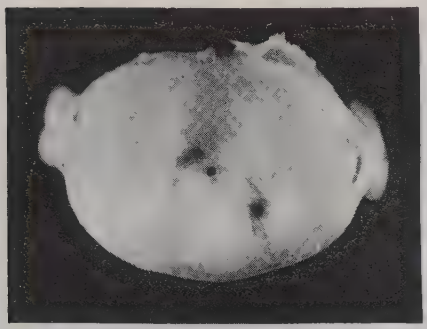
b



c

Abb.5a-c:
T 503 - Na-Ac. 45% - 48 Std. ÜZ . Unteres Spinalmark (a), unteres Lumbalmark (b) und Sacralmark (c).
Subarachnoidalblutungen im Lumbalmark (a).
Hämorrhagische Nekrose der grauen Substanz und der grisea-nahen Anteile der weißen Substanz (b, c).

Makroskopische Befunde



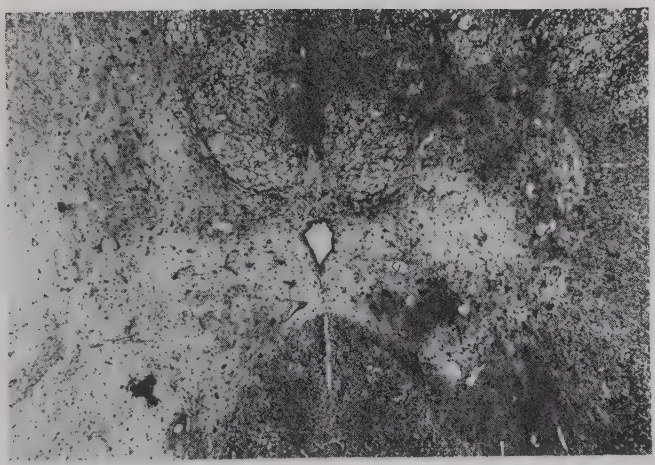
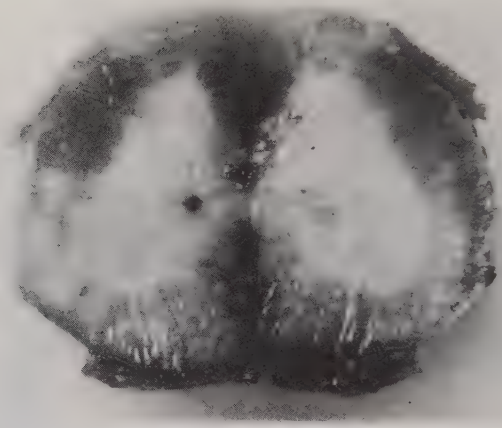


Abb.6a,b:
T 649 - Natrium-Acetrizoat 70% - 24 Std. ÜZ . L 3 .
Blutungen in Vorderhorn und Hinterhorn. Ausgedehnte spongiöse Herde in grauer und weißer Substanz und schwere Mikrozirkulationsstörungen.
(a: x8, b: Nissl, x50)

Makroskopische Befunde



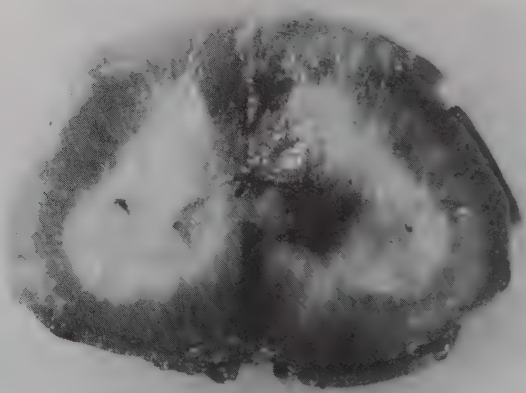


Abb.7a,b:
T 513 - Na-Ac. 65% - 48 Std. ÜZ .
Mittleres (a) und unteres (b) Lumbalmark.
Multiple Blutungen im zentralen Vorderhorn und an der Hinterhornbasis.

3.3.2. Lichtmikroskopische Befunde

Folgende Merkmale der Rückenmarksläsion ließen sich herausarbeiten:

- Bei Lage der Katheterspitze in Höhe des oberen Lumbalmarks ist der Schwerpunkt der Läsion im mittleren bis unteren Lumbalmark lokalisiert. Gelegentlich ist die Läsion nicht kontinuierlich, sondern durch läsionsfreie Segmente unterbrochen.
- In der Horizontalebene ist das zentrale Vorderhorn, vom lumbosacralen Übergang an mehr die Hinterhornbasis betroffen. Die kleinen Neurone des zentralen Vorderhorns sind bevorzugt geschädigt. Die großen Vorderhornzellen bleiben relativ lange verschont.
- Die histologischen Veränderungen beginnen herdförmig, zum Teil regellos mit Endothelschwellung, Plasmaextravasaten, Stase, Mikrothromben und perivaskulärem Ödem (Astrogliaschwellung) und dehnen sich durch Konfluenz weiter aus. Diese Veränderungen gehen weit über den makroskopischen Eindruck hinaus.
- Die Gefäße sind im Hauptläsionsgebiet häufig kollabiert im Randgebiet der Läsion sind sie eher aufgeweitet. Es finden sich zahlreiche Gefäßnekrosen, die in manchen Fällen zu hämorrhagischen Nekrosen führen.
- Die weiße Substanz ist in ihren griseanahen Anteilen nur bei stärkerer Läsion der grauen Substanz in Mitleidenschaft gezogen.

3.3.2.1. Natrium-Acetrizoat (zeitl. Entwicklung)

Die auffälligsten Veränderungen mit der größten horizontalen und vertikalen Ausdehnung finden sich nach Injektion des 70%igen Natrium-Acetrizoat.

a) Frühveränderungen

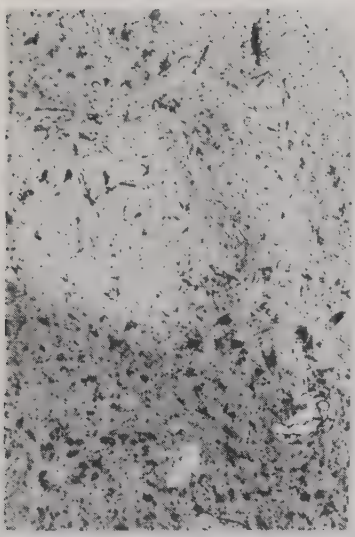
Bereits nach einer vierstündigen Überlebenszeit (T 656, 2x2 ml Na-Ac. 70%) sind in der lumbalen Grisea deutliche Zeichen einer RM-Schädigung erkennbar (s. Abb.8,9; Abb.10). Bei diesem Fall ist nach Injektion in Höhe des 12./13.Thorakalsegments die schwerste Läsion im 3.Lumbalsegment lokalisiert. Das 5.Lumbalsegment scheint verschont, während unteres Lumbalmark sowie Sakralmark wieder,wenn auch leichtere pathologische Veränderungen aufweisen.

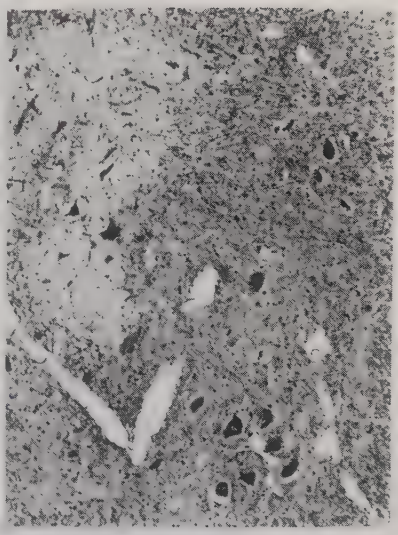
Die stärksten Veränderungen im Querschnitt zeigen zentrales Vorderhorn und Hinterhornbasis. Hier ist das Neuropil herdförmig aufgelockert - zu diesem Zeitpunkt bevorzugt in der näheren Umgebung der Gefäße, wo auch die kleinen Nervenzellen bereits deutlich geschädigt sind. Endothelschwellung, subendotheliale Insudation und kleinere, aus Blutplasma oder Erythrozyten bestehende Extravasate weisen auf Störungen der Gefäßwandpermeabilität hin.

Die Astroglia ist in den am stärksten betroffenen Gebieten bereits deutlich verändert (Abb.9b): die Kerne scheinen vergrößert und aufgehellt, das Perikaryon verdichtet. In der Peripherie der Astrogliazellen finden sich wabige Strukturen oder optisch leere Räume, die vermutlich aufgetriebene Astrogliafortsätze darstellen.

Nach einer Überlebenszeit von 6 Stunden (T 648, Abb.12) bzw. 7 Stunden (T 654, Abb.13) sind alle Segmente des unteren Rückenmarks stark pathologisch verändert. Die schwersten Läsionen finden sich hier (nach Injektion in Höhe Th13/L1) am lumbosacralen Übergang mit über weite Bereiche der Grisea ausgedehnten, konfluierenden, ödematös aufgelockerten Herden, kaum noch identifizierbaren kleinen und teilweise stark geschrumpften großen Nervenzellen (Abb.14-17). Die Astrogliakerne scheinen von den Gefäßen abgerückt. Die graue Substanz enthält zahlreiche durch Mikrothromben verschlossene Gefäße (Abb.14c).

Frühveränderungen





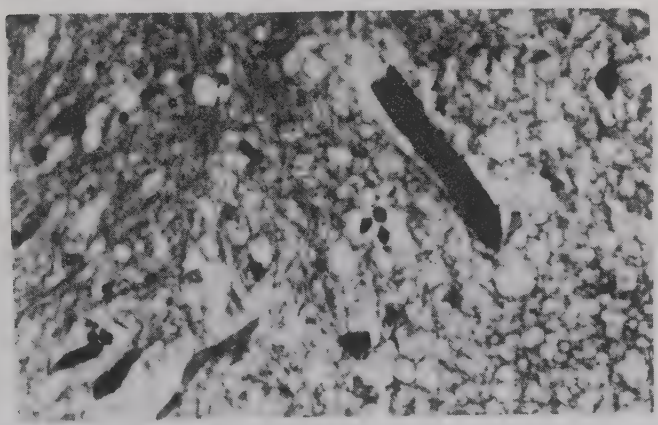


Abb.8a-c:
T 656 - Natrium-Acetrizoat 70% - 4 Std. ÜZ .
Fokale Mikrozirkulationsstörungen in den nur partiell perfundierten Venen und in der terminalen Strombahn. Einzelne Mikrothrombosen in Venolen und Kapillaren (c). Ausgeprägter begleitender Status spongiosus bzw. anämische Nekrose.
(Nissl. a,b: x125, c: x500)

Frühveränderungen

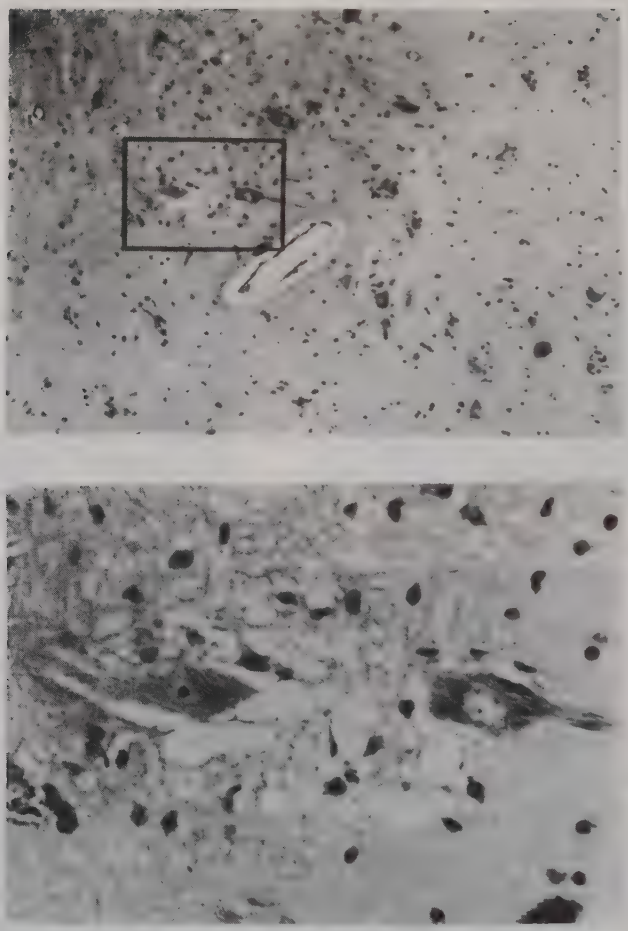


Abb.9a,b:
T 656 - Na-Ac. 70% - 4 Std. ÜZ . L 4 - Vorderhorn. Ausgeprägter herdförmiger Status spongiosus mit perineuronalem z.T. gekammertem Ödem. Das neuronale Perikaryon ist relativ gut erhalten.
(Nissl, x125, b: x500)

Vergleichende Querschnitte mit leichten Läsionen
und Frühveränderungen

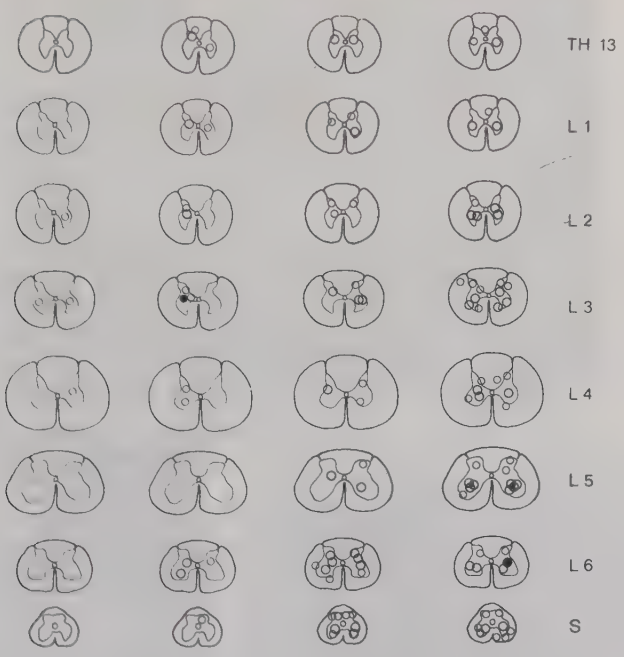
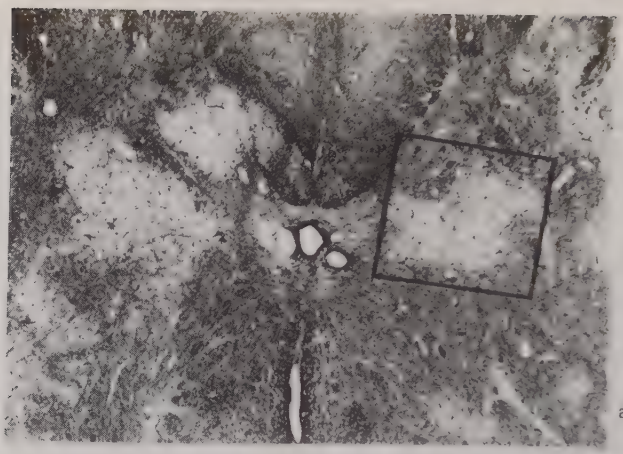


Abb.10 Abb.11 Abb.12 Abb.13

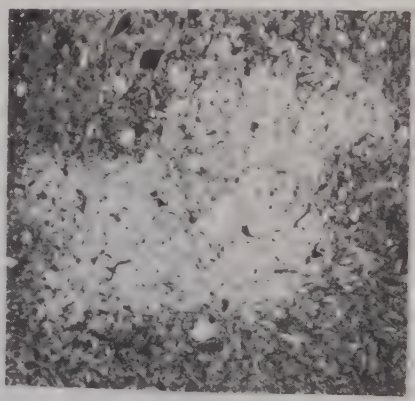
Zeichenerklärung: • Status spongiosus ○ Ödem(anäm.Nekrose)
○ Mikrozirkulationsst. ● Hämorrhag.Nekrose

Zu den Abb.10-13:

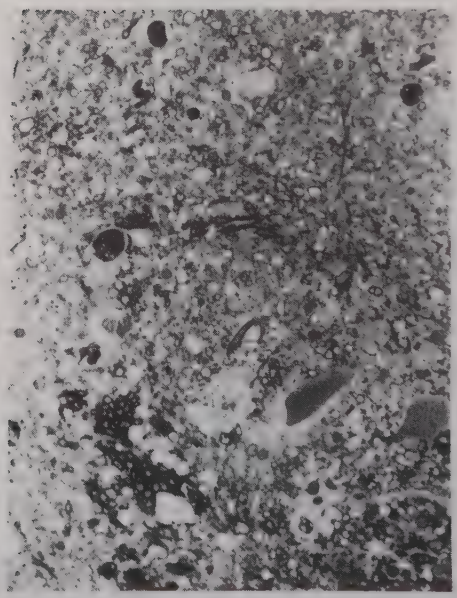
10) T 665, 3J.alt. KM: MG-Diatrizoat 65%(2 ml/kg).Kath.lage: L1 . Reaktionen: vertiefte Atmung,intraaortaler Druckabfall um 40 mmHg. Streckkloni der HL 1 Std. p.i.. Bleibend: geringe Hyperreflexie der HL. ÜZ: 24 Std. .
11) T 656, 22Mon.alt. KM: Na-Ac.70%(2x2 ml/kg).Kath.lage: Th12/13 . Reaktionen: leichte Beugung der HL und kurze Apnoe nach der 2.Injektion. Bleibend: spastische Tetraplegie mit Reflexsteigerung an HL und VL. ÜZ: 4 Std. .
12) T 648, 22Mon.alt. KM: Na-Ac.70%(2 ml/kg).Kath.lage: Th13/L1 . Reaktionen: klon.-ton. Extensionskrämpfe der HL mit ausgeprägter Hyperreflexie; Dauer der Krämpfe: 8 Min. . Bleibend: spastische Paraparese der HL bei Stuhlinkontinenz und Harnverhaltung. ÜZ: 6 Std. .
13) T 654, 22Mon.alt. KM: Na-Ac.70%(2 ml/kg).Kath.lage: Th12/13 . Reaktionen: klon.-ton. Extensionskrämpfe der HL von 1 Min. Dauer. Starker intraaortaler Druckabfall. Bleibend: spastische Paraparese der VL, schlaffe Paraplegie der HL bei Bewußtlosigkeit. ÜZ: 7 Std. .



a



b



c

Abb.14a-c:
T 654 (c: T 648) - Na-Ac.70% - 7 (6) Std. ÜZ .
a,b: L 3 - graue Substanz bzw. Ausschnitt (zentrales Vorderhorn). -- Ausgedehnte spongiöse Herde v.a. im zentralen Vorderhorn. (Elastica, a: x50, b: x125)
c: Stase und Mikrothromben in kleinen Gefäßen. Inkomplette Nekrose mit massiver neuronaler Schädigung. (Giemsa, x312,5)

Frühveränderungen

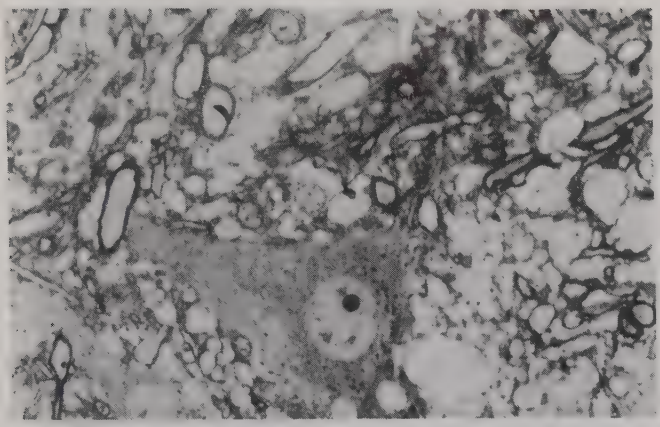


Abb.15:
T 654 - Na-Ac. 70% - 7 Std. ÜZ . Lumbalmark .
Zentrales Vorderhorn mit Status spongiosus, glialem Ödem und Chromatolyse eines kleinen Neurons.
(SD, Giemsa, x1250)

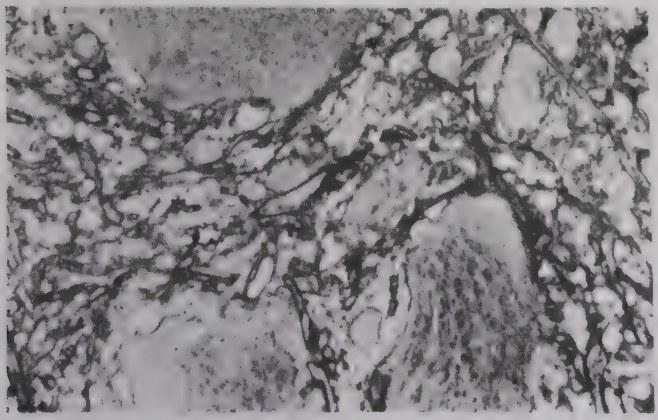


Abb.16:
T 654 - Na-Ac. 70% - 7 Std. ÜZ . Lumbalmark .
Laterales Vorderhorn . Anschnitte großer Motoneurone mit mäßiger Chromatolyse. Schwellung von Strukturen des Neuropils, v.a. auch der perineuronalen Synapsen.
(SD, Giemsa, x1250)

Frühveränderungen

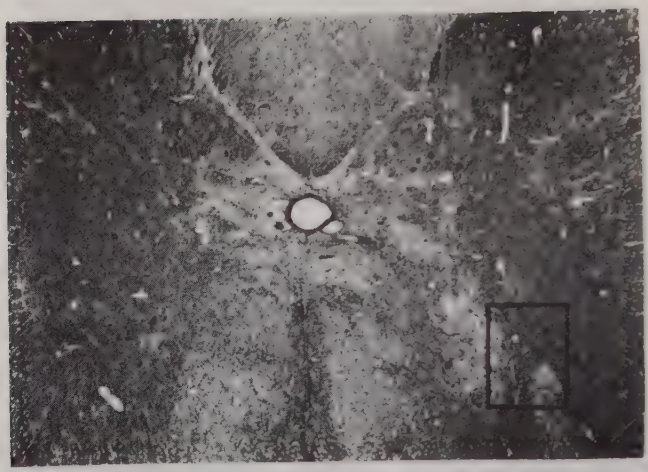
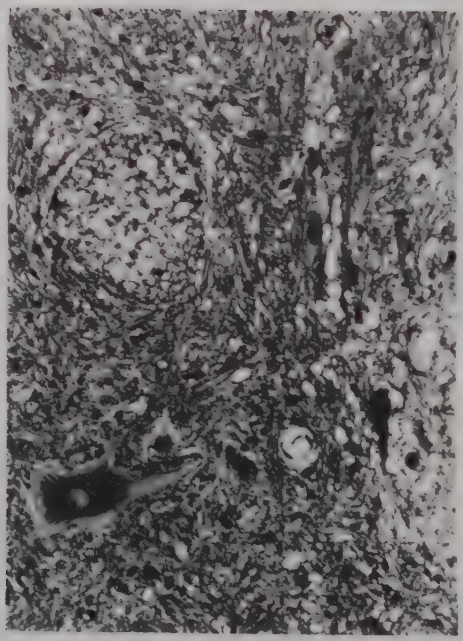


Abb.17a,b:
T 654 - Na-Ac. 70% - 7 Std. ÜZ . L 2 - graue Substanz und Ausschnitt aus dem lat. Vorderhorn.
Herdförmige spongiöse Auflockerung des Neuropils und der Vorderstränge; links geschrumpfte, rechts erhaltene Nervenzelle.
(Elastica. a: x50, b: x50)



In den höher gelegenen Segmenten beschränkt sich die ödematöse Strukturauflockerung auf kleinere Herde im zentralen Vorderhorn und im Hinterhorn (Abb.17). Die stärkste Schädigung der kleinen Neurone findet sich im oberen (Abb.15) und unteren Lumbalmark. An der Oberfläche mancher Motoneurone fällt eine Schwellung von Strukturen auf, die Synapsen entsprechen könnten (Abb.16).

b) Vollbild der Veränderungen nach Natrium-Acetrizoat

Nach einer Überlebenszeit von 24 Stunden (T 649, Abb.23) ist in mehreren Segmenten (L1-3, L6-S1, Katheterspitze in Höhe Th13/L1, Läsionsschwerpunkt sacral) die gesamte Grisea so schwer geschädigt, daß von den kleinen Nervenzellen nur noch Reste erkennbar sind und auch die Motoneurone mit ihrem kondensierten Zytoplasma, in dem ein Kern teilweise nicht mehr abgrenzbar ist, stark komprimiert scheinen (Abb.18,19). Die Astroglia, die sich in den weniger von der Läsion betroffenen Gebieten noch in Form teils nackter, teils von granulärem Material umgebener Kerne repräsentiert, ist in den stärker geschädigten Segmenten deutlich vermindert (untergegangen?).

Die Gefäße sind im Ödemgebiet teilweise kollabiert. Im 1.-3.Lumbalsegment finden sich Mikrothromben und nicht perfundierte Gefäße ("no reflow"-Phänomen) in grauer und weißer Substanz (Abb.20,21). Erythrozytäre Extravasate finden sich in allen Segmenten, ausgedehntere hämorrhagische Nekrosen in grauer und weißer Substanz bei L6 und S1.

Die weiße Substanz ist in den griseanahen Anteilen der Vorderstränge stark aufgelockert (Abb.22). Die Marklamellen sind teilweise aufgesplittert.

48 Stunden nach Na-Ac. 45% (T 503, 2x2 ml/kg. Bei der zweiten KM-Injektion 0,5 ml Noradrenalin intraaortal. Katheterspitze in Höhe Th12/13) stellt sich eine hämorrhagische Nekrose dar wie folgt (Abb.24, Abb.5,6):

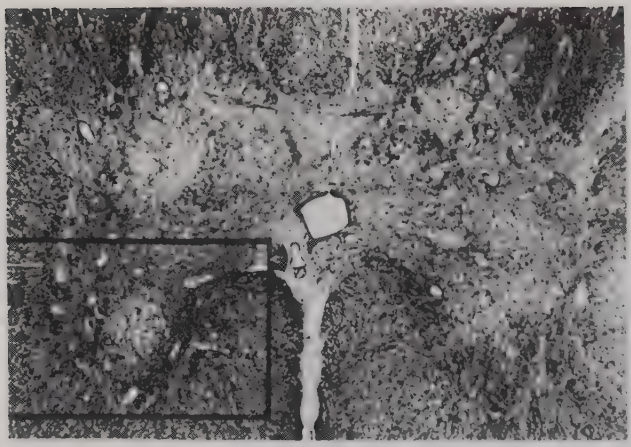
Schwerpunkt der Läsion ist das Sacralmark, dessen gesamter Querschnitt von der hämorrhagischen Nekrose betroffen ist (Abb.26). Die hämorrhagischen Veränderungen beginnen im medialen Hinterstrangfeld des 13.Thorakalsegments, dehnen sich im 1.Lumbalsegment bis in die dorsalen Hinterstranganteile aus, durchsetzen im 2.Lumbalsegment vorwiegend das zentrale Vorderhorn. Im 3.Lumbalsegment finden sich disseminierte Blutungen in Grisea und Alba sowie Subarachnoidalblutungen. Eine stärkere, den gesamten Querschnitt betreffende hämorrhagische Nekrose beginnt im 4.Lumbalsegment und nimmt in den distalen Segmenten noch an Schwere zu.

Entsprechende Gewebsläsionen betreffen,vom oberen Lumbalmark nach kaudal an Stärke zunehmend alle Strukturen: die Nervenzellen sind stark geschrumpft und teilweise bereits untergegangen (Abb.28). Im Sacralmark sind nur noch wenige große Vorderhornzellen identifizierbar. Die Astrogliaschädigung repräsentiert sich im oberen Lumbalmark in Kerndeformierungen und perinukleärer Zytoplasmaverdichtung (Abb.28b), während in den kaudalen Rückenmarkssegmenten alles überdeckende Blutungen keine Beurteilung der Astroglia zulassen.

Eine spongiöse Auflockerung der weißen Substanz, im 3.Lumbalsegment noch auf die Hinterstränge beschränkt, betrifft von der lumbalen Intumeszenz an alle Faszikel (Abb.22).

Klarer, da ohne größere Blutungen stellen sich die histologischen Veränderungen bei T 513 dar. Sie beginnen (nach 2 ml/kg Na-Ac. 65%, 48 Std. ÜZ) in Höhe des 2.Lumbalsegments mit leichter, in den folgenden Segmenten zunehmend schwererer Schädigung im Vorderhornbereich. Ab L3 sind auch die Hinterhörner und die Vorderstränge in die Läsion einbezogen. Am Übergang L4/5 ist die gesamte Grisea stark geschädigt, während das Sacralmark wieder besser erhalten ist. Der Läsionsschwerpunkt liegt also hier - nach Injektion in Höhe des 13.Thorakalsegments - im 4.-5.Lumbalsegment.

Vollbild der Veränderungen



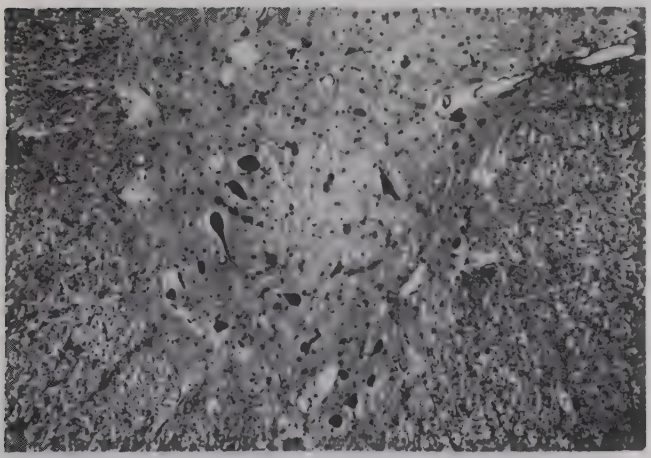
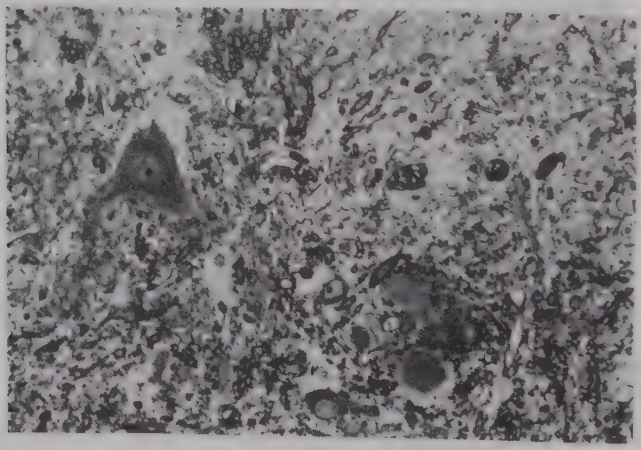
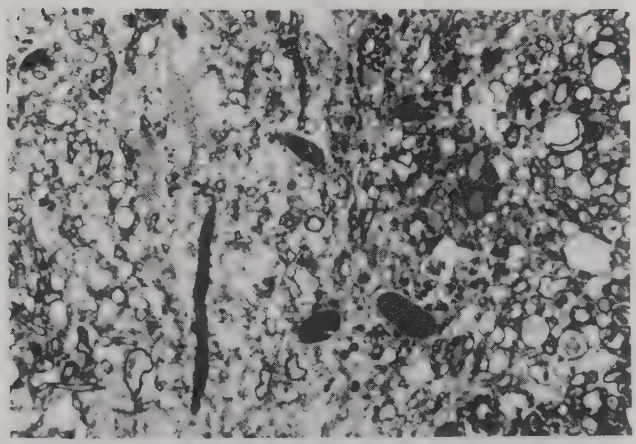


Abb.18a,b:
T 649 - Na-Ac.70% - 24 Std. ÜZ . L 1 (b: Vorderhorn) . Asymmetrische herdförmige, z.T. konfluierende Nekrosen der grauen und weißen Substanz. Schrumpfung und Hyperchromasie der Vorderhornzellen.
(Elastica, a: x50, b: x125)

Abb.19a,b:
T 649 - Na-Ac.70% - 24 Std.ÜZ
Th 13 - Vorderhorn und Hinterhornbasis einer RM-Hälfte .
Stark erweiterter EZR in der gesamten dargestellten Grisea.
Partielle Desintegration des Neuropils. Bei b wird der fast vollständige Untergang des Neuropils deutlich.
Inkomplette Perfusion der terminalen Strombahn.
(SD, Giemsa, x125 bzw. x500)



Vollbild der Veränderungen



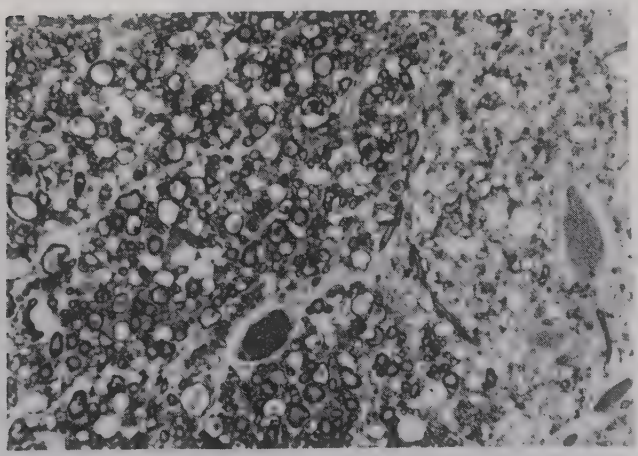


Abb.20a,b:
T 649 - Na-Ac. 70% - 24 Std. ÜZ .
a: L2 - Vorderhorn. b: L1 - Hinterstrang.
Neben Mikrothromben bereits Austritt granulären Materials (Plasma) und zellulärer Elemente als Zeichen der Gefäßwandschädigung. Zerfall von Neuropil, Markscheiden und Axonen. (SD, Giemsa, x312,5)

Vollbild der Veränderungen

Abb.21:
T 649 - Na-Ac.70% - 24 Std. ÜZ .
L3 - Hinterhorn .
Nur partiell freigespültes Gefäßbett ("no reflow").
Gefäßnekrosen mit Blutungen und Stase im Hinterhorn.
Status spongiosus der Hinterstränge.
(Nissl, x125)

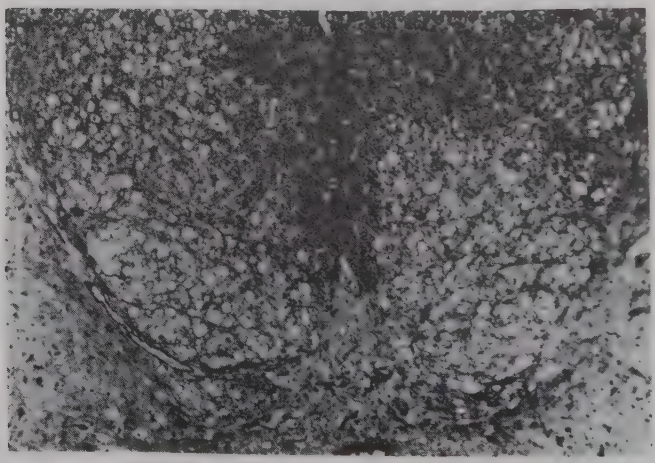


Abb.22:
T 649 - Na-Ac. 70% - 24 Std. ÜZ . L 3 .
Status spongiosus bzw. (griseanahe) konfluierendes Ödem mit schwerer Markscheidenschädigung im Vorderstrangbereich. (Nissl, x125)

Vergleichende Querschnitte mit Vollbild
und Endstadium der histologischen Veränderungen

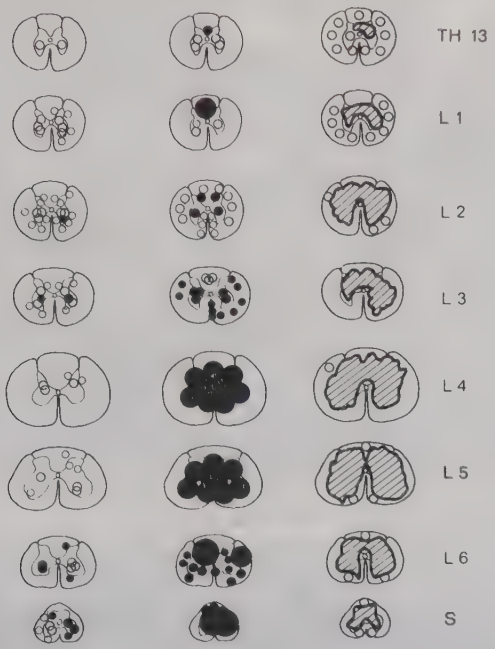


Abb.23 Abb.24 Abb.25

Zeichenerklärung: ° Status spongiosus • Hämorrhag.Nekrose
• Mikrozirkulationsstörung ⊘ Cystische Nekrose
o Ödem (anäm. Nekrose)

Zu den Abb.23-25:

23) T 649, 20 Mon.alt. KM: Na-Ac.70%(2 ml/kg).Kath.lage: Th13/L1 .
Reaktionen: klon.-ton. Extensionskrämpfe der HL und VL.
Bleibend: Spastik der VL, Areflexie der HL. ÜZ: 24 Std. .

24) T 503, 22 Mon.alt. KM: Na-Ac.45%(2x2 ml/kg im Abstand von
24 Std.. 2.Inj. mit Noradrenalin).Kath.lage: Th12/13 .
Reaktionen: ton.-klon. Extensionskrämpfe nach beiden Injektionen.
Bleibend: Spastik der VL, schlaffe Paraplegie der HL .
ÜZ: 48 Std. .

25) T 723, 19 Mon.alt. KM: Na-Ac.70%(2 ml/kg).
Reaktionen: klon.-ton. Extensionskrämpfe der HL und VL
von 10 Min. Dauer.
Bleibend: Areflexie bei Streckstellung der HL, geringe
Hyperreflexie der VL. Decubitalulzera, Harninkontinenz.
ÜZ: 3 Wochen .

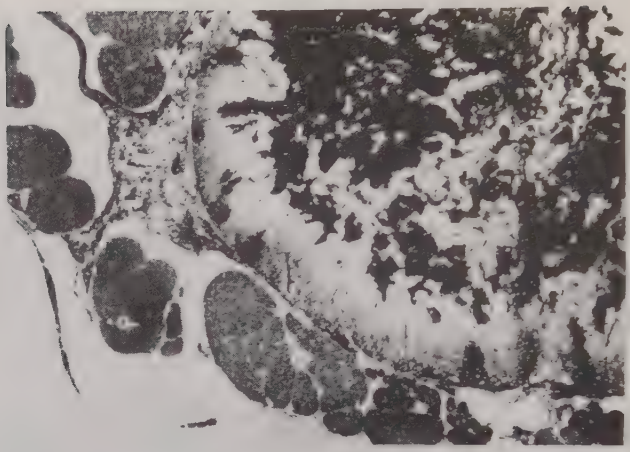


Abb.26:
T 503 - Na-Ac. 45% - 48 Std. ÜZ .
S2 - VH und HH-Basis.
Hämorrhagische Nekrose und Ödem der grauen und der angrenzenden weißen Substanz.
(Markscheidenfärbung, x31,25)

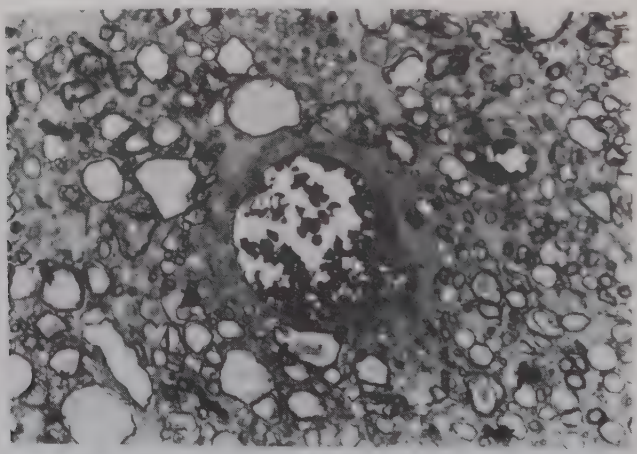
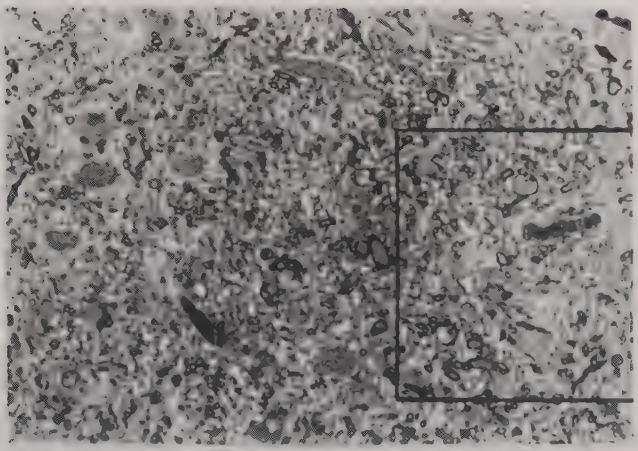


Abb.27:
T 503 - S2 - Vorderstrang.
Erweiterter EZR und Ausbreitung eines Extravasats.
Periphere Blutzellaggregate im Gefäßlumen.
Plasma und Erythrozyten in Gefäßwand und EZR.
(SD, Giemsa, x500)

Vollbild der Veränderungen



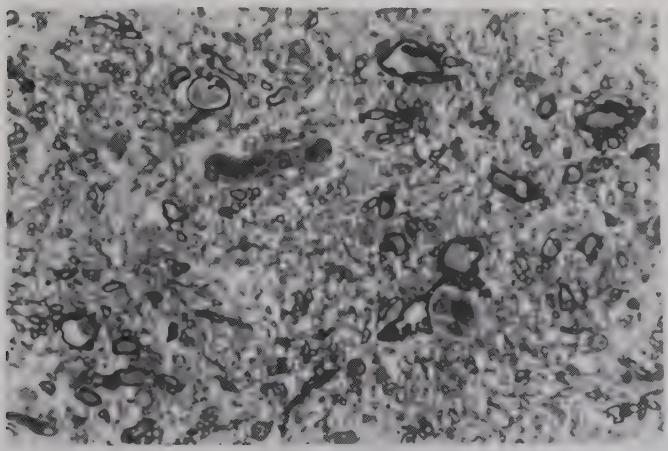


Abb.28a,b:
T 503 - Na-Ac. 45% - 48 Std. ÜZ. L1 - zentrales VH.
Inkomplette Nekrose, Stase und Mikrothromben.
(SD, Giemsa, x125 bzw. x312,5)

Im einzelnen scheinen die kleinen, ab L4 auch die großen Neurone durch die sie umgebenden Strukturen komprimiert. Bei L4/5 sind kaum noch Nervenzellen erkennbar. Die Astroglia, soweit identifizierbar, zeigt starke Schwellung. Die Gefäße sind in den Gebieten der schwersten Schädigung kollabiert. In der Peripherie der Läsionen wird starke Schwellung der Gefäßendothelien deutlich. Kleinere Blutungen sind im Lumbalmark intermediär, im Sacralmark im Vorderhorn lokalisiert (Abb.7). Spongiöse bis ödematöse Strukturveränderungen der weißen Substanz, zunächst herdförmig begrenzt, breiten sich distalwärts über das gesamte Vorderstranggebiet aus.

c) Endstadium der Veränderungen nach Natrium-Acetrizoat

Drei Wochen nach Injektion von 70%igem Na-Ac. (T 723) ist, wie bereits makroskopisch beschrieben, nahezu die gesamte graue Substanz untergegangen (Abb.29).

Abb.29:
T 723 - Na-Ac. 70% - 3 Wochen ÜZ .
Cystische Nekrose im Bereich des 2.Lumbalsegments .
(Markscheidenfärbung, x12,5)

Histologisch stellt sich das stark reduzierte Rückenmark des Langzeithundes dar wie folgt:

Im 11.Thorakalsegment beschränkt sich die Läsion im wesentlichen auf spongiöse Veränderungen der Vorderstränge . Im 12.Thorakalsegment sind bereits die kleinen, teilweise auch die großen Vorderhornzellen schwer geschädigt und teilweise in Abräumung begriffen.

Am thorakolumbalen Übergang beginnt dann fast schlagartig eine ausgedehnte cystische Nekrose, die in der linken RM-Hälfte nur apikale Vorderhornanteile ausläßt und dorsal bis tief ins Hinterhorn reicht, auf der rechten Seite zunächst auf das zentrale Vorderhorn beschränkt bleibt (Abb.31).

Vom 2.Lumbalsegment an ist die gesamte Grisea einschließlich größerer Anteile der griseanahen Alba aufgelöst. Stellenweise ist der cystische Raum nur durch schmale Brücken weißer Substanz vom Subarachnoidalraum getrennt (Abb.29), d.h. die weiße Substanz wurde nicht unbeträchtlich in die Nekrose einbezogen.

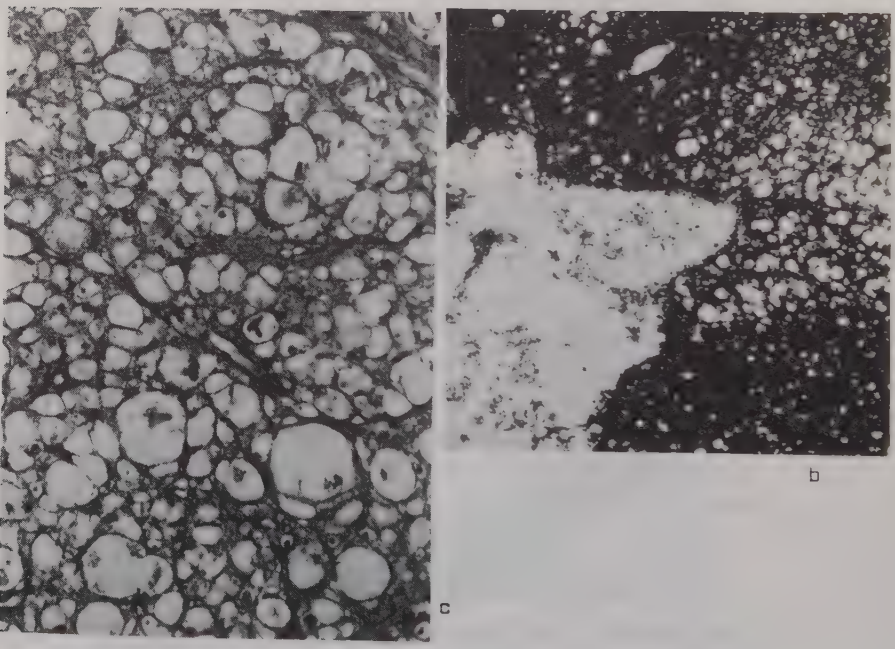
Im Detail finden sich spärlich protoplasmatische Astrogliazellen und mesenchymale Zellen am Rand der cystischen Nekrose (Abb.31b). Im Innern der ehemaligen Grisea sind einige zum Teil kollabierte Gefäße erhalten, die durch mesenchymale Gewebsbrücken untereinander Verbindung haben. Fibroblasten und Fettkörnchenzellen gruppieren sich um die erhaltenen (evt. teilweise neugebildeten) Gefäße. Der Zentralkanal ist in allen Segmenten erhalten und von Gewebsresten bzw. neugebildeten Strukturen umgeben. Die S.alba zeigt - soweit erhalten - stark aufgesplitterte Markscheiden und geschrumpfte Axone.

3.3.2.2. Niedrigere Konzentrationen von Natrium-Acetrizoat

Die Läsionen nach Injektion von 45-65%igem Na-Ac. beschränken sich auf einige wenige eindrückliche Fälle, von denen zwei bereits oben beschrieben wurden. In einem weiteren Fall

Endstadium

a

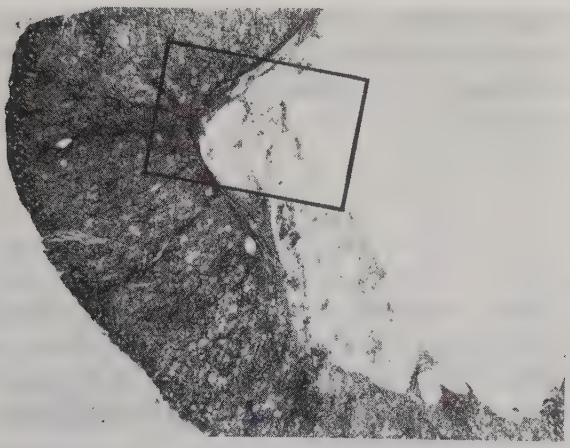


b

c

Abb.30a-c:
T 723 - Na-Ac. 70%, 3 Wochen ÜZ . Th 13 .
Asymmetrische cystische Nekrose von grauer und angrenzender weißer Substanz mit spärlich Fettkörnchenzellen und Gefäßen. Ausgeprägte Markscheidenschädigung im Vorderstrangbereich.
(Markscheidenfärbung, x31,25, b: x125 . c: H.E., x500)

Endstadium



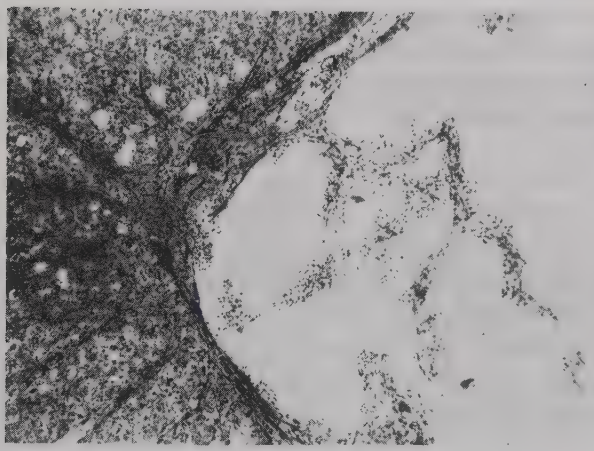


Abb.31a,b:
T 723 - Na-Ac. 70% - 3 Wochen ÜZ .
Seitenstrang, cystische Griseanekrose.
Teils gliale, teils mesenchymale netzartige Reststrukturen mit einzelnen Gefäßen. Am Rande der ehemaligen grauen Substanz sind noch einige Neurone erkennbar. (Silberimprägnation nach Bodian, x31,25, b: x50)

fanden sich schwere hämorrhagische Nekrosen, hier bereits nach einer Überlebenszeit von 24 Stunden (T 577, 2 ml/kg 56%iges Na-Ac.). Die übrigen 8 Hunde dieser Gruppe zeigten lediglich diskrete Veränderungen der Neurone, der Astroglia und der Endothelzellen, die auf das Gebiet des zentralen Vorderhorns, vorzugsweise im unteren Lumbalmark begrenzt blieben.

3.3.2.3. Methylglucamin-Diatrizoat

Nach Injektion dieser noch heute gebräuchlichen Substanz bei 6 Hunden zeigten die Rückenmarkspräparate wenige lokal begrenzte, diskrete Veränderungen (Abb.10, Abb.32a,b). Der neurologischen Symptomatik entsprechend, die bei diesem Hund mit Streckkloni und Hyperreflexie am deutlichsten war, bestanden die auffälligsten histologischen Veränderungen bei T 665. Die umschriebene, aber ausgeprägte spongiöse Strukturauflockerung beschränkt sich hier, von L2 bis L4 reichend, auf das zentrale Vorderhorn bzw. die Hinterhornbasis (seitendifferent) und wandert distalwärts weiter ins Hinterhorn, was bei diesem Fall an Hand von Serienschnitten verfolgt wurde. Eine kleine Blutung findet sich im Vorderhorn des 6.Lumbalsegments.

Die kleinen Neurone sind im 4.-5-Lumbalsegment, d.h. distal des herdförmigen Status spongiosus stärker geschädigt als im 2. und 3.Lumbalsegment. Die schwerste Form der neuronalen Schädigung besteht bei diesem Fall in grobvakuoligen Formationen in der Nervenzellperipherie sowie in lokaler Unterbrechung oder Deformierung der Kernmembran. Eine Schädigung der Astroglia deutet sich an in optisch leeren bzw. granulär durchsetzten Räumen. Plasmaextravasate weisen auf vermehrte Gefäßpermeabilität hin.

Dies ist jedoch der einzige der Diatrizoatfälle, bei dem eine spinale Läsion lichtmikroskopisch so deutlich wird.

Nur bei einem weiteren Hund findet sich ein mehr diffuser Status spongiosus, der sich vom 2.Lumbalsegment an über alle kaudalen Rückenmarkssegmente erstreckt und mit intramuraler Einlagerung von Blutbestandteilen einhergeht (T 660). Bei den übrigen Diatrizoat-Hunden lassen sich die bestehenden leichten Zellveränderungen nur schwer von evt. postmortalen Veränderungen abgrenzen.

3.3.2.4. Methylglucamin-Acetrizoat

Nach Experimenten mit dieser Substanz findet sich lediglich bei zwei der drei Fälle jeweils eine auf ein Segment beschränkte Blutung, einmal im 5., das andere Mal im 6.Lumbalsegment. Bei dem einen dieser beiden Fälle sind außerdem fraglich pathologische Nervenzellveränderungen (starke Schrumpfung) im zentralen Vorderhorn vorhanden (T 552). Ein herdförmiger Status spongiosus wie sogar nach Methylglucamin-Diatrizoat oder entsprechende eindeutig pathologische histologische Veränderungen lassen sich nach Methylglucamin-Acetrizoat nicht nachweisen.

3.3.2.5. Kontrollsubstanzen

Eine größere frische Blutung lateral der grauen Kommissur des 6.Lumbalsegments, Austritt von Blutplasma aus einem Gefäß im nächsthöheren Segment nach Injektion hypertoner NaCl-Lösung (T 641) sowie embolisches Material in einer Arteriole des zentralen Vorderhorns im 1. und 2.Lumbalsegment bei einem der Mannithunde sind die auffälligsten Befunde, die bei den Kontrollhunden erhoben wurden. Eine Auftreibung der perivaskulären Astrogliafortsätze war nach Mannitgabe nicht mit Sicherheit auszuschließen.

MG-Diatrizoat

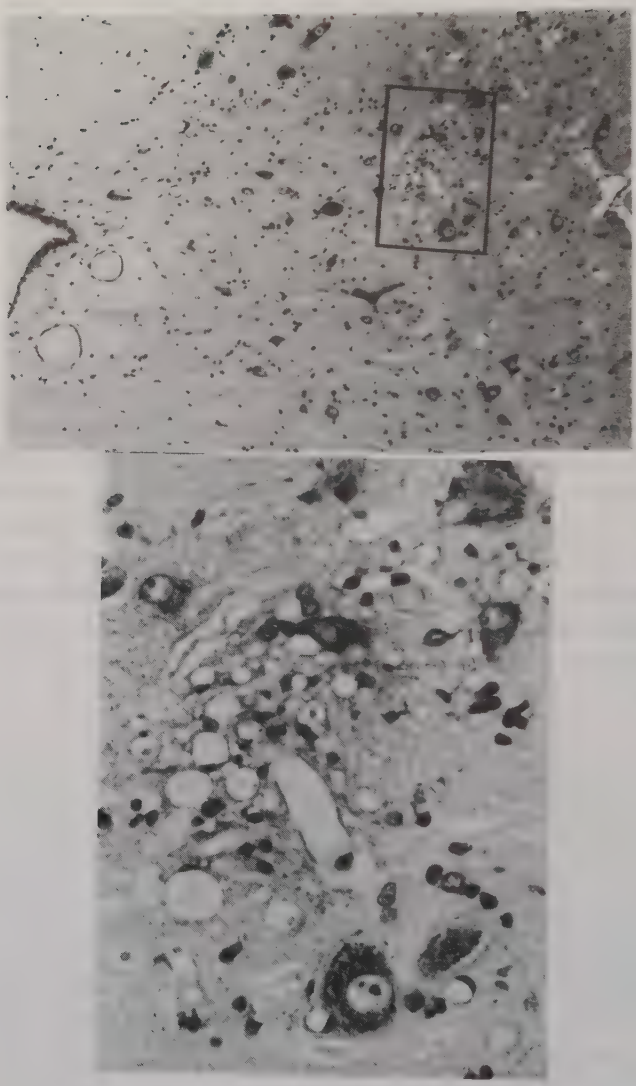


Abb.32a,b:
T 665 - MG-Diatrizoat (Angiografin^{R}) - 24 Std. ÜZ
L3 - Übergang Vorderhorn/Hinterhorn.
Herdförmiger Status spongiosus im zentralen Vorderhorn.
Pyknose einzelner Gliakerne. Geringe Chromatolyse
der neuronalen Perikaryen. (Nissl, x125 bzw. x500)

3.3.3. Pathologische Befunde an anderen Organen

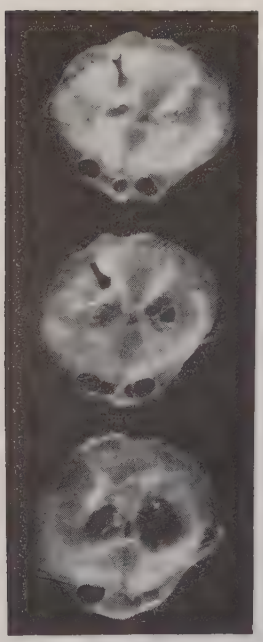
3.3.3.1. Gehirn

Als Nebenbefund sei ein mehrfach (an 8 Gehirnen) beobachteter Hydrocephalus internus erwähnt, der bei zwei Hunden zum Auftreten zerebraler Symptome während des Versuchs beigetragen haben könnte (s. Zwischenfälle). Die Ursache des Hydrocephalus könnte in einem Fall in einer älteren basalen und cervikalen Arachnitis gesehen werden (Abb.33a-d). Neben einer Aufweitung der Seitenventrikel bestand in diesem Fall eine ältere Nekrose der grauen Substanz im 1. und 2. Cervikalsegment bei Aufweitung der Vv.spinales anteriores (Abb.33a). Histologisch waren neben Kalkablagerungen in den verdickten Meningen (Abb.33d) lediglich cervical cystische Nekrosen mit Begrenzung durch faserreiche Astroglia auffällig. Pathologische Veränderungen des Hirngewebes waren dagegen nicht feststellbar.

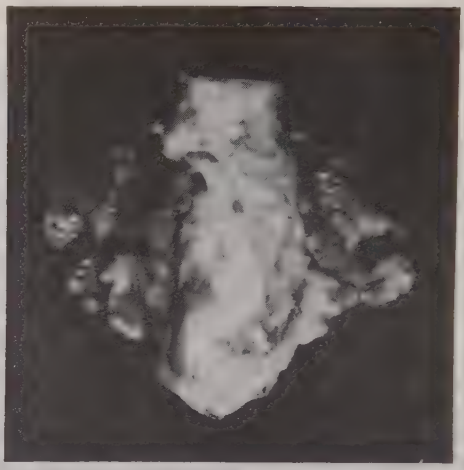
Bei den übrigen Gehirnen mit Ventrikelaufweitung zeigten in drei Fällen die periventrikulären Marklager aufgelockerte Strukturen; in Kleinhirnrinde und Substantia reticularis waren hier vermehrt "dark cells" anzutreffen.

3.3.3.2. Übrige Organe

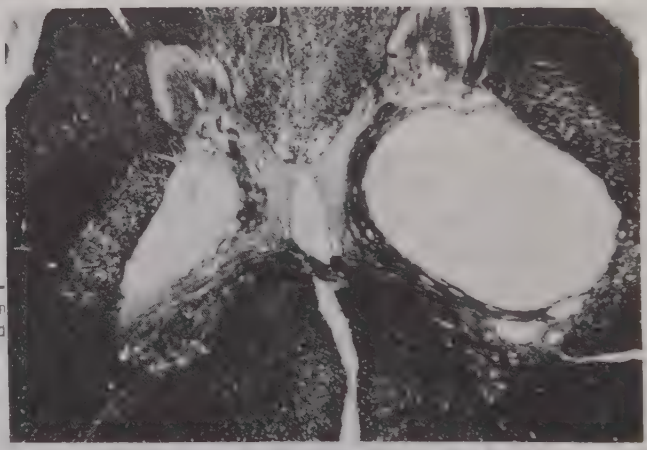
Die Nieren zeigten nach Natrium-Acetrizoat 70% in vier der 6 Fälle frische Läsionen in Form von Blutungen im Nierenmark oder an der Mark-Rinden-Grenze, ferner Proteinzylinder in den proximalen Tubuli und vakuolige Degeneration der Tubulusepithelien. Ähnliche histologische Veränderungen lagen, wenngleich seltener nach 45-65%igem Na-Ac. vor. Nach MG-Diatrizoat fanden sich ebenfalls Proteinzylinder in den Nierentubuli, jedoch keine Blutungen. Eine grobvakuolige Degeneration der Tubulusepithelien trat auch nach Injektion von Kontrollsubstanzen wie Mannit und Na Cl auf. An den übrigen Organen waren keine sicheren Zeichen akuter Läsionen nachweisbar.



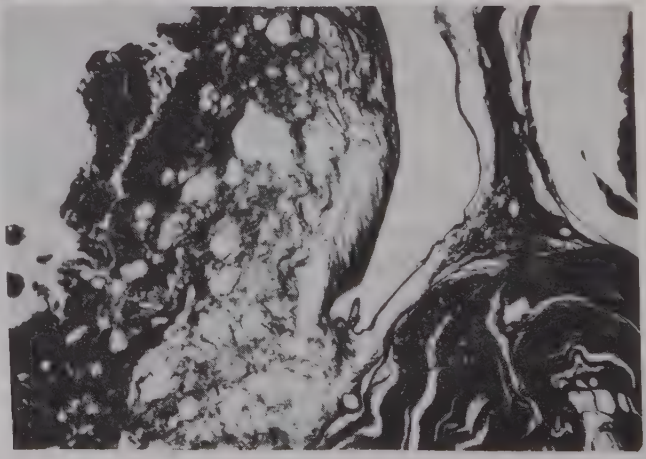
a



b



c



d

Abb.35a-d:
T 739 - Arachnitis spinalis (nach Meningitis?) im Bereich von Hirnstamm und Cervikalmark. Fibrosierung und Verkalkung der Meningen. Liquorabflußstörung mit Abfluß über die dilatierten Vv.spin. anteriores. Cystische Griseanekrose und Dilatation des Zentralkanals . (a: x7, b: x4, c: Markscheidenfärbung, x31,25, d: Markscheidenf. x312,5)

4. Diskussion

4.1. Übersicht über die eigenen Befunde

Nach 70%igem Natrium-Acetrizoat (Urokon^{R}) fanden sich:

- bis zu 20 Minuten anhaltende hämodynamische Störungen mit starkem intraaortalem Druckabfall
- fast regelmäßig Streckkrämpfe, die im allgemeinen einige Sekunden später einsetzten und länger (bis zu 30 Min. p.i.) anhielten als die hämodynamischen Veränderungen
- massive spinale Läsionen, die lichtmikroskopisch bereits nach einer Überlebenszeit von 6 Stunden manifest waren.

Nach Injektion weniger konzentrierter Na-Ac.-Lösungen waren die Befunde weniger eindeutig, teilweise jedoch ähnlich massiv, wobei einmal Reinjektionen, zum anderen Noradrenalin die KM-Toxizität potenzierten.

Nach Methylglucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R}) waren die hämodynamischen Veränderungen von kürzerer Dauer. Neurologische Reaktionen waren in einem Fall fraglich vorhanden, eindeutige histologische Veränderungen in zwei Fällen: in einem Fall diffus, im anderen Fall herdförmig lokalisiert.

Funktionelle und strukturelle Alterationen zeigten bei den vorliegenden Experimenten i.a. gute Korrelation. Die frühesten und stärksten Veränderungen waren im zentralen Vorderhorn des mittleren bis unteren Lumbalmarks lokalisiert, d.h. die am besten vaskularisierten Rückenmarksareale waren bevorzugt von der KM-Läsion betroffen. Da beim Hund die A. radicularis magna im allgemeinen aus der 4. oder 5.Lumbalarterie hervorgeht (Margolis et al. 1956, Dppmann und Ramsey - 1971; Ondra 1976), lag der Läsionsschwerpunkt meist im Bereich des unteren Lumbalmarks, obgleich die Injektion in jedem Falle in einer höheren Rückenmarksebene erfolgt war. Bei

um mehrere Segmente unterbrochenen Läsionen ist anzunehmen, daß die Kontrastsubstanz mehrere größere Spinalarterien erreicht hatte.

In erster Linie sind demnach bestimmte Anteile der grauen Substanz geschädigt. Die weiße Substanz ist - wenn überhaupt- erst zu einem späteren Zeitpunkt in die Läsion einbezogen. In den Fällen, in denen sich herdförmige Läsionen der S. alba bereits im Frühstadium fanden, mag es sich um eine mehr venöse Stase gehandelt haben, während im typischen Fall die Mikrozirkulationsstörungen sich im Bereich der Kapillaren abspielen.

Der Läsionstyp ist zu Anfang und bei der leichteren Form der Schädigung durch MG-Diatrizoat eine vorwiegend anämische Nekrose, bei der lediglich kleinere Extravasate auf eine primär nur leicht erhöhte Gefäßpermeabilität hinweisen. Schwere hämorrhagische Nekrosen finden sich dagegen frühestens nach einer Überlebenszeit von 24 Stunden. Die hämorrhagischen Veränderungen entstehen vermutlich im Stadium der wiedereinsetzenden Zirkulation in durch Mikrozirkulationsstörungen vorgeschädigte Gefäße.

Diese Befunde stimmen nicht ganz mit den von Margolis und Mitarb. (1956) bereits im Frühstadium (nach weniger als 12 Stunden) gefundenen hämorrhagischen Nekrosen überein. Eine Bestätigung findet dagegen die von Margolis und Yerasimedes 1966 beschriebene Potenzierung der KM-Toxizität durch Noradrenalin bei einem vergleichbaren Fall der vorliegenden Versuchsreihe.

4.2. Pathogenese

Die erwähnte Potenzierung der KM-Toxizität durch vasopressorische Substanzen leitet über zu ähnlichen Mechanismen, die zu spinalen Läsionen bei Patienten beigetragen haben mögen. Die intraaortale Applikation vasopressorischer Substanzen wie Arterenol^{R} wurde und wird mit KM-Injektionen kombiniert, um

mit einer möglichst geringen KM-Menge möglichst deutliche Gefäßdarstellungen zu erhalten. Experimentell wurde jedoch von Margolis und Yerasimedes (1966) nachgewiesen, daß sogar minimale Mengen wenig toxischer Substanzen (0,25 ml Hypaque^{R}) oder normalerweise nicht toxisch wirksame Konzentrationen des Natrium-Acetrizoat (25%) bei Kombination mit vasopressorischen Substanzen imstande sind, schwere spinale Läsionen zu verursachen.

Nach Cammermeyer (1968) beruht dieser Effekt auf der Passivität des ZNS versorgender Arterien, d.h. auch der Spinalarterien, die auf Noradrenalin nicht oder nur in geringem Maße mit Vasokonstriktion reagieren (Teil der Autoregulation). Bei Konstriktion der großen Arterienstämme wird also die Kontrastsubstanz fast selektiv in die spinalen Gefäße abfließen.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei Patienten mit stenosierenden Gefäßerkrankungen vor, die zu einer Einengung des Aortenlumens geführt haben, zumal die Spinalarterien selbst bei schwerer generalisierter Arteriosklerose nur sehr selten mitbetroffen sind (Jellinger 1972). Eine Einengung zentraler Gefäße, wie sie bei generalisierter Arteriosklerose intracerebral häufiger als intraspinal gesehen wird, wäre nach Margolis (1970) sogar imstande, einen protektiven Faktor in Bezug auf Kontrastmittelläsionen darzustellen, da ja in einem solchen Fall die verengten zentralen Gefäße weniger Kontrastsubstanz aufnehmen.

Eine abdominelle Kompression, wie sie beispielsweise in dem von Antoni und Lindgren (1949) beschriebenen Fall geübt wurde - wiederum zwecks besserer Gefäßdarstellung - kann ebenfalls eine (mechanische) Einengung des Aortenlumens bewirken. Allgemein bergen - neben Aortenkonstriktion bzw. -einengung - Faktoren, die die Strömungsgeschwindigkeit in der Aorta herabsetzen nach Hol und Skjerven (1954) ein er-

höhtes Risiko. Denn zum einen werde das KM bei Stase nicht ausreichend mit Blut vermischt, zum anderen habe es mehr Zeit, in intraspinale Gefäße abzufließen und auf die Gefäßendothelien einzuwirken.

Weitere Maßnahmen, die zu einer Kreislaufzentralisation und damit zu einer erhöhten KM-Exposition des RM führen können, sind Apnoe während der Injektion (Hughes und Brownell 1965, Margolis et al. 1972) und der von Margolis und Mitarb. (1972) beschriebene "diving effect".

Mehrere Autoren wiesen auf die Gefahren wiederholter Injektionen in zu kurzen Abständen hin. Broman (1950) beobachtete, daß die Restitution selbst nur leichter Permeabilitätsstörungen der Blut-Hirn-Schranke einige Stunden erfordert. Bei einer Reinjektion in zu kurzem Abstand nach der ersten Injektion ist also der Zutritt einer möglicherweise toxischen Substanz zu den empfindlichen Strukturen des ZNS wesentlich erleichtert. McCormack (1956) empfahl einen Abstand von nicht weniger als 7-10 Tagen zwischen zwei Injektionen.

Eine Aortografie in Rückenlage, wie sie auch bei den vorliegenden Experimenten erfolgte, stellt im Vergleich zu Injektionen in Bauchlage einen weiteren Risikofaktor dar, wie Margolis et al. (1959) und Hughes, Brownell (1965) nachweisen konnten. Hierbei spielt nach Ansicht der Autoren das hohe spezifische Gewicht der Kontrastmittel eine Rolle.

In welchem Maße sind überhöhte Dosen oder hochkonzentrierte Lösungen für KM-Nebenwirkungen am RM verantwortlich zu machen? Verschiedene Autoren (Fischer und Eckstein 1961, Killen und Foster 1966) warnten v.a. vor zu großzügiger Dosierung. Margolis et al. wiesen 1959 experimentell nach, daß die KM-Konzentration den wichtigeren der beiden Faktoren bezüglich der KM-Toxizität darstellt. Interessanterweise stellten Margolis et al. eine sprunghafte Vermehrung spinaler Läsionen oberhalb eines bestimmten Konzentrationslevels

(Natrium-Acetrizoat 70%) fest, was die Autoren als eine Art "Alles oder Nichts"-Effekt bezeichneten und durch die vorliegenden Experimente weitgehend bestätigt wurde: durch Urokonlösungen in Konzentrationen zwischen 45 und 65% wurden nur in wenigen Fällen schwere Läsionen verursacht, während nach 70%igem Urokon^{R} uniform schwere spinale Krämpfe, Lähmungen sowie ausgedehnte spinale Läsionen auftraten. Über gleiche Erfahrungen mit Iodopyracet berichtete Törnell (1969).

Die chemische Struktur der Kontrastsubstanzen betreffend sei noch einmal auf die erhöhte Toxizität der (älteren) Acetrizoate gegenüber den Diatrizoaten und die gegenüber den Natrium-Salzen verringerte Toxizität der Methylglucaminsalze hingewiesen. In den vorliegenden Untersuchungen wurde vorwiegend eine Substanz mit den beiden toxischeren Bestandteilen (Natrium-Acetrizoat) dem Methylglucaminsalz des Diatrizoat gegenübergestellt. Die wenigen mit MG-Acetrizoat durchgeführten Experimente bestätigten die sogar bei Acetrizoat durch Wechsel des Substituenten deutlich verringerte Toxizität.

Hoppe (1959) und Törnell (1969) erzielten sogar mit hypertoner Kochsalzlösung (7,45%iger NaCl-Lösung) ähnliche neurotoxische Effekte wie mit Kontrastsubstanzen der gleichen Osmolarität bzw. des gleichen Natrium-Gehalts (Angio-Conray 60%). Dies kann für den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Kontrollfall (T 641) nicht bestätigt werden, obgleich hier eine Kochsalzlösung wesentlich höherer Konzentration verwendet wurde.

Hilal (1970) differenzierte zwischen osmolaritätsabhängiger vasotoxischer und strukturabhängiger neurotoxischer Wirkung. Auch Ulano (1970) sah den Haupteffekt der Osmolarität in einer Dilatation arterieller Gefäße. Bei meinen Kontrollversuchen mit hypertonen Lösungen waren die hämodynamischen Veränderungen nach Mannitgabe (mehr als nach Injektion der NaCl-Lösung) ausgeprägter als nach MG-Diatrizoat, jedoch wesentlich geringer als die durch Natrium-Acetrizoat hervorgerufenen langanhaltenden

Druckänderungen. Die Ursache für die hämodynamischen Störungen, denen in der Literatur mehr oder weniger starke Bedeutung für die Pathogenese der neurologischen Ausfälle beigemessen wird, wurde zumindest für die älteren KM wie Natrium-Acetrizoat in einer ausgeprägten vasoparalytischen Wirkung gesehen (Margolis et al. 1956, 1959, Lindgren und Törnell 1958, Fischer 1961, Sako 1963, Killen und Foster 1966). Fischer nahm sogar eine direkte vasoparalytische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäßwand an.

Margolis und Yerasimedes unterschieden eine konzentrationsabhängige chemotoxische Wirkung auf die Gefäßwand selbst von einer mehr dosisabhängigen ischämisch-hypoxischen Wirkung auf das Rückenmark infolge Unterbrechung der Mikrozirkulation. Fluoreszenzmikroskopisch verglichen Margolis und Yerasimedes die Zirkulationsstörungen nach 70%igem und nach 35%igem Natrium-Acetrizoat. Nach Na-Ac. 70% kam es in den arteriellen Rückenmarksgefäßen zu langanhaltender Dilatation und Stase von 10 bis 30 sec. Dauer. Nach 35%igem Na-Ac. kam es bei geringer passagerer Abnahme des Gefäßwiderstandes zu einer Strömungsbeschleunigung. Spasmen der Spinalgefäße wurden von Margolis und Mitarb. im Gegensatz zu anderen Autoren (Foltz 1952, Jepson und Olin 1953, Boyarski 1954, McAffee 1956, Killen und Foster 1960) und im Gegensatz zu Beobachtungen an arteriellen Gefäßen außerhalb des ZNS (z.B. an renalen Gefäßen - Caldicott et al. 1970) nicht beobachtet und als pathogenetisch wirksamer Faktor abgelehnt.

Mehrere Autoren (Broman et al. 1950, McAffee 1956, Margolis und Yerasimedes 1966, Canigiani 1970) berichteten über eine durch KM erhöhte intraspinale Kapillarpermeabilität. Lindgren (1970) postulierte sogar eine Permeabilitätsstörung aller Zellmembranen. McIntosh et al. (1967) erklärten die Permeabilitätsstörung mit einer durch die hypertonen Substanzen bewirkten Schrumpfung der Endothelzellen. Murphy (1973) beobachtete sogar nach dem relativ atoxischen Meglumin-Iothalamat Unterbrechungen

der Blut-Hirn-Schranke infolge Öffnung interendothelialer "tight junctions" und Schwellung der astroglialen Gefäßfüßchen. Schneider et al. (1974) beschrieben ultrastrukturell sowohl Endothelschwellung als auch Öffnung interendothelialer Fugen.

Erythrozytenaggregate wurden von mehreren Autoren (Margolis et al. 1959, Fischer und Cornell 1965, Rand 1965, Efsen - 1966, Killen und Foster 1966, Rosenthal et al. 1973) für die ausgeprägten, teilweise irreversiblen Mikrozirkulationsstörungen mit Stase oder sogar Strömungsumkehr verantwortlich gemacht. Nach Margolis et al. (1956) etablieren sich die Erythrozytenaggregate mehr in venösen Gefäßen. Nach Rand könnten diese Aggregate durch erhöhte Viskosität der Blutzellen nach KM-Einwirkung zustandekommen . Andere Autoren beschrieben starke Permeabilitätsstörungen an der Erythrozytenmembran mit Abstrom von Wasser und K^+ (McIntosh et al. 1967, Schiantarelli et al. 1973). Die letztgenannten Beobachtungen, z.T. in vitro durchgeführt, mögen ergänzend zur Erklärung der Permeabilitäts- und Mikrozirkulationsstörungen beitragen. Auffällig war in diesem Zusammenhang die nach Heparingabe bei einem meiner Versuche (T 607) verminderte toxische Wirkung des 65%igen Natrium-Acetrizoat.

Für die neurotoxischen Effekte der KM postulieren Lance und Killen (1959) und Killen,Foster (1960) eher direkte irreversible neuronale Läsionen als indirekte Schädigung durch Endothelläsionen. Dagegen hält Margolis (1970) das Konzept einer direkten neuronalen Läsion für zu einfach. Die meisten Autoren sehen die Pathogenese der spinalen KM-Läsionen in einer Kombination vasotoxischer und direkter neurotoxischer Faktoren (Broman 1950, Corbin 1961, Margolis 1970, Girke 1972).

Ob die sofort nach der KM-Injektion einsetzenden spinalen Krämpfe durch direkten Kontakt des KM mit den Vorderhornzellen oder durch Mikrozirkulationsstörungen mit Potentialänderungen an neuronalen Membranen ausgelöst werden, ist bislang unklar.

Jedoch gelang mehreren Autoren der Nachweis, daß Kontrastsubstanzen sehr rasch aus den Gefäßen in zentralnervöse Strukturen übertreten. Margolis und Yerasimedes bewiesen dies durch die erwähnten fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen. Harris (1967) führte den Nachweis mit autoradiografischen Methoden.

Mishkin (1972) fand bei Liquoruntersuchungen nach Aortografie beim Menschen einen höheren Jodgehalt des Liquor bei Patienten mit spinalen Komplikationen nach Aortografie als bei Patienten ohne solche Komplikationen. Tuoshima und Melartin (1970) wiesen umgekehrt eine Penetration von Iothalamat und Diatrizoat aus dem Liquorraum ins Hirngewebe nach, wiederum mit autoradiografischen Methoden.

Renz (1976) beobachtete starke motorische Reizerscheinungen nach Kontrastmittelgabe (MG-Diatrizoat) durch einen intracerebralen Stichkanal bei Ratten. Eine schwere Gewebsläsion muß sich jedoch nicht immer durch Konvulsionen ankündigen, wie umgekehrt schwere Krämpfe nicht unbedingt von schwersten Gewebsläsionen gefolgt sein müssen (Lance und Killen 1959: keine spinalen Krämpfe, jedoch schwere Gewebsläsionen nach Iodopyracet). Dies läßt auf unterschiedliche pathogenetische Mechanismen bei spinalen Krämpfen einerseits, spinalen Gewebsläsionen andererseits schließen.

4.3. Vulnerabilität

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß primär gut vaskularisierte Areale des Lumbalmarks von der KM-Schädigung nach Aortografie betroffen sind. In vertikaler Ebene sind das die Segmente, die im Versorgungsbereich großkalibriger Segmentarterien des Lumbalmarks liegen (s. Abb.2). In horizontaler Ebene sind die zentralen Vorderhörner der grauen Substanz bevorzugt betroffen. (Bezüglich weißer Substanz s. 4.1. .) Dieser Hinweis scheint notwendig, da für die KM-Lä-

sionen wiederholt der Faktor Anoxie oder Ischämie verantwortlich gemacht wurde unter der Annahme, daß vor allem schwach vaskularisierte RM-Bezirke vulnerabel seien (Antoni und Lindgren 1949, Di Chiro und Wener 1973). Nach Killen und Foster (1960) wird jedoch eine Abbindung von Segmentarterien nahe der Abgangsstelle aus der Aorta ebenso folgenlos vom RM-Gewebe toleriert wie eine zehnminütige Aortenunterbindung, da über das spinale Anastomosennetz immer noch ausreichend Blut zugeführt wird. Lance und Killen (1959) führten sogar den experimentellen Nachweis, daß bei intraaortaler KM-Applikation die Unterbindung der von KM überfluteten Segmentarterien die wirksamste Methode sei, um spinale Läsionen zu verhindern.

Dagegen kommt es sekundär sicher zumindest bei ausgeprägter Rückenmarksschädigung zu hypoxischen Läsionen, nachdem primär Mikrozirkulationsstörungen mit Prästase, Stase und Mikroembolien abgelaufen sind. Neben Margolis und Mitarb. (1956) beschrieben auch Schneider et al. (1974) ein "komplettes Erliegen der Mikroperfusion" nach Natrium-Acetrizoat, das "möglicherweise erst zur definitiven Schädigung der grauen Substanz" führe. Die Blut-Hirn-Schranken-Störungen sind nach Schneider und Mitarb. grundsätzlich von den Mikrozirkulationsstörungen zu trennen. Sie werden durch einen lokalen chemotoxischen Effekt auf die Gefäßwand verursacht, der in geringerem Maße auch durch Diatrizoate hervorgerufen werden kann. Renz (1976) beschreibt nach intracerebraler MG-Diatrizoat-Gabe eine komplexe Gefäßwandschädigung mit Extravasaten, Mikrozirkulationsstörungen, Erythrozytenaggregaten,"no reflow"-Phänomen.

Nach Natrium-Acetrizoat kam in ultrastrukturellen Untersuchungen von Schneider et al. "vor allem der endotheltoxische Effekt klar zum Ausdruck", der jedoch zeitlich später einsetzt als die funktionelle Störung der Blut-Hirn-Schranke. Nach MG-Diatrizoat waren ultrastrukturell dagegen lediglich Zeichen einer Schrankenstörung wie Plasmaextravasate und

kapilläre Blutungen sichtbar. Endothelläsionen waren nach MG-Diatrizoat nicht nachweisbar. Das Fehlen einer Endothelschädigung nach Renografin^{R} (MG-Diatrizoat) wurde auch von Sanchez-Perez 1959 beschrieben.

Frühzeitig geschädigt auch nach Applikation der weniger toxischen Kontrastsubstanzen sind Strukturen außerhalb der neuronalen Perikaryen an den angegebenen Prädilektionsstellen. Lichtmikroskopisch fällt das spongiös aufgelockerte Neuropil auf. Elektronenoptisch sind hier teils aufgesplitterte Markscheiden und aufgetriebene Astrogliafortsätze, teils erweiterte Extrazellularräume, in denen sich elektronendichte Strukturen finden, nachweisbar (Schneider et al. 1974). Bei letzteren könnte es sich um Plasmaeiweiße handeln. Während die neuronalen Perikaryen erst spät irreversibel geschädigt sind, fallen auch nach MG-Diatrizoat frühzeitig regressive Veränderungen an den axodendritischen Synapsen auf (Schneider et al.), die auch lichtmikroskopisch faßbar sind (Abb.15,16).

Konfluierendes Ödem und Cytolyse, von Margolis und Mitarb. erst nach einer Überlebenszeit von 48 Stunden nach Acetrizoat-Gabe beschrieben, waren nach den vorliegenden Untersuchungen bereits nach 6 Stunden ÜZ vorhanden, evt. infolge höherer KM-Dosierung (2 ml/kg bei den vorliegenden Versuchen. Margolis dosierte 1 ml/kg). Von der neuronalen Zellschädigung waren zuerst die Neurone des zentralen Vorderhorns und der Hinterhornbasis betroffen. Sehr spät waren dagegen die großen Motoneurone des medialen und lateralen Vorderhorns in die Läsion einbezogen.

Abschließend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die primäre chemotoxische Wirkung einmal auf die Blut-Hirn-Schranke, zum anderen auf die Neurone früh einsetzt, potentiell reversibel ist und scharf zu trennen von später einsetzenden Mikrozirkulationsstörungen, die, wenn einmal inszeniert, zu tiefgreifenden Strukturänderungen führen.

5. Zusammenfassung

Spinale Läsionen nach klinischer Aortografie oder Arteriografie wurden in früheren Jahren nach Natrium-Acetrizoat beschrieben. Ähnliche Nebenwirkungen wurden in seltenen Fällen auch nach dem noch heute gebräuchlichen Methylglucamin-Diatrizoat (Angiografin^{R}) beobachtet. Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um den Ablauf der KM-Schädigung auf histologischer Ebene besser zu definieren.

Nach transfemoraler Aortografie (Inj. in Höhe des oberen Lumbalmarks) mit wasserlöslichen Kontrastsubstanzen (Natrium-Acetrizoat = Urokon^{R}, Methylglucamin-Diatrizoat = Angiografin^{R} und Methylglucamin-Acetrizoat) wurden hämodynamische, neurologische und vor allem neuropathologische Veränderungen bei 26 Hunden untersucht. Zusätzlich wurden 4 Kontrollversuche durchgeführt.

Die auffälligsten Alterationen wurden nach Versuchen mit 70%igem Natrium-Acetrizoat beobachtet. Nach Art eines Schwellenphänomens waren die Befunde nach Natrium-Acetrizoat-Lösungen geringerer Konzentrationen (65%, 56%, 45%) nicht so eindeutig. Wiederholte Injektionen potenzierten die Wirkung auch weniger konzentrierter KM-Lösungen. Die toxischen Effekte des Methylglucamin-Acetrizoat waren sehr viel geringer. Methylglucamin-Diatrizoat erzeugte lediglich ganz diskrete, auf das obere Lumbalmark (distal der Injektionsebene) begrenzte lichtmikroskopische Veränderungen, denen lediglich geringe hämodynamische und neurologische Effekte vorausgingen.

Die spinalen Läsionen begannen herdförmig mit Mikrozirkulationsstörungen und spongiöser Auflockerung des Neuropils im zentralen-Vorderhorn des mittleren und unteren Lumbalmarks und des Sacralmarks und breiteten sich bei längerer Überlebenszeit über weite Bereiche der grauen Substanz aus. Ein zunächst bestehender Status spongiosus wurde nach 6 Stunden ÜZ durch multiple konfluierende cystische Nekrosen ersetzt.

Pathogenetisch dominieren Mikrozirkulationsstörungen, wobei Stase durch Versagen der Autoregulation, Permeabilitätsstörungen und direkte Endothelschädigung, die bis zur Gefäßwandnekrose führen kann, die wesentlichen morphologisch faßbaren Veränderungen sind. Möglicherweise treten neurotoxische Effekte hinzu, wie aus analogen Beobachtungen von Killen, Broman, Margolis, Renz hervorgeht. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um passagere neuronale Reizerscheinungen ohne unmittelbare morphologische Schädigung.

Ob eine Injektion mehr oder weniger ausgedehnte spinale Läsionen zur Folge haben wird, läßt sich im Einzelfall weder bei Natrium-Acetrizoat noch bei weniger toxischen Kontrastsubstanzen voraussagen. Denn erst durch eine möglicherweise bereits toxische KM-Injektion läßt sich die (variable) Höhe des Abgangs der spinalen Hauptversorgungsarterie aus der Aorta eindeutig lokalisieren.

Richtlinien zur Vermeidung spinaler Läsionen bei klinischer Aortografie und Lumbalarteriografie sind u.a.:

- möglichst geringe Dosierung und Konzentration der Kontrastsubstanzen
- keine Kombination mit vasopressorischen Substanzen
- nicht mehr als eine Injektion am Tag
- sorgfältige Abwägung der Indikation der Untersuchung gegen das Risiko einer spinalen Läsion v.a. bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen wie z.B. Aortensklerose .

Die vorliegende Arbeit mag dazu anregen, auch leichtere neurologische Ausfälle nach arteriografischen Untersuchungen zu registrieren und langfristig zu beobachten.

6. Literaturverzeichnis

Abeshouse,B.S., Tiongson,A.T.:
Paraplegia, a rare complication of translumbar aortography.
J.Urol.(Baltimore) 75: 348-355, 1956

Abraham,J., Margolis,G., O'Laughlin,J.C., McCarty,W.C.:
Differential reactivity of neural and extraneural vasculature.
J.Neurosurg. 25: 257-269, 1966

Andersen,A.C. (Editor):
The Beagle as an experimental dog.
Ames, Iowa. The Iowa State University Press 1970

Antoni,N., Lindgren,E.:
Steno's experiment in man as a complication in lumbar aortography.
Acta chir.scand. 98: 230-247, 1949

Barke,R.:
Röntgenkontrastmittel.
Leipzig, VEB-Verlag Thieme, 1970

Boyarski,S., Durham,N.C.:
Paraplegia following translumbar aortography.
J.Amer.Med.Ass. 156: 599-602, 1954

Bradac,G.B., Bachmann,D., Bouchard,G., v.Moltke,A.:
Die spinale Angiografie. Indikation und kasuistische Mitteilung.
Neurochirurgie (Stuttgart) 14: 93-97: 1971

Broman,T., Forssman,B., Olsson,O.:
Further experimental investigations of injuries from contrast media in cerebral angiography.
Acta radiol.(Stockh.) 33: 135-143, 1950

Broy,H.:
Die Querschnittslähmung, eine fatale angiografische Komplikation. Kasuistik und Übersicht.
Fortschritte Röntgenstr. 114: 353-366, 1971

Bussat,Ph., Rossier,A.B., Djindijan,R., Vasey,H., Berney,J.:
Spinal cord angiography in dorsolumbar vertebral fractures with neurologic involvement.
Radiology 109: 617-620, 1973

Caldicott,W.J.H., Hollenberg,N.K., Abrams,H.L.:
Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media.
Invest.Radiol. 5: 539-547

Cammermeyer,J.:
Peripheral vasoconstriction with epinephrine for selective fixation of the central nervous system by perfusion.
Acta Neuropath. (Berlin) 11: 368-371, 1968

Canigiani,G.:
Der Kontrastmittelzwischenfall.
Wien.med.Wschr. 120: 563-570, 1970

Chevrot,L.:
Practical use of a new hydrosoluble triiodide opacifying agent in intravenous urography.
J.Radiol.Electrol.Med.Nucl. 51: 306-307, 1970

Corbin,J.L.:
Anatomie et pathologie artérielles de la moelle.
Paris, Masson et Cie.(Editeurs) 1961

Crawford,E.S., Beall,A.C., Moer,J.H., De Bakey,M.E.:
Complications of aortography.
Surg.Gynec.Obstet. 104: 129-141, 1957

Di Chiro,G., Doppmann,J., Ommaya,A.K.:
Selective arteriography of arteriovenous aneurysms of spinal cord.
Radiology 88: 1065-1077, 1967

Di Chiro,G.:
Recent successes and failures in radiographic and radioisotopic angiography of the spinal cord.
British J.Radiology 45: 553-560, 1972

Di Chiro,G., Wener,L.:
Angiography of the spinal cord. A review of contemporary techniques and complications.
J.Neurosurg. 39: 1-29, 1973

Djindijan,R.:
Arteriography of the spinal cord.
Amer.J.Roentgenol. 107: 461-478, 1969

Doppmann,J.L., Ramsey,R.:
Selective arteriography of the lumbar spinal cord in dogs.
Neuroradiology 3: 64-67, 1971

Dorn,H.:
Röntgenkontrastmittel.
Pharmazie 12: 315-322; 415-431; 499-514, 1957

Dos Santos,R., Lamas,A., Pereira Caldas,J.:
Arteriografia da aorta e dos vasos abdominais.
Med.contemp. 47: 93-96, 1929

Efsen,F.:
Spinal cord lesions as a complication of abdominal aortography. Report of 4 cases.
Acta radiol. (Stockh.) 4: 47-61, 1966

Ellegast H., Kainberger,F., Mück,G.:
Erfahrungen mit dem Kontrastmittel Uromiro bei angiografischen Untersuchungen.
Wien.klin.Wschr. 85: 592-600, 1973

Feigelson,H.H., Ravin,H.A.:
Transverse myelitis following selective bronchial arteriography.
Radiology 85: 663-665, 1965

Fischer,H.W., Fckstein,J.W.:
Comparison of cerebral angiographic contrast media by their circulatory effects. An experimental study.
Amer.J.Roentgenol. 86: 166-177, 1961

Fischer,H.W., Cornell,S.H.:
The toxicity of the sodium and methylglucamine salts of Diatrizoate, Iothalamate, and Metrizoate.
Radiology 85: 1013-1021, 1965

Fischer,H.W.:
Hemodynamic reactions to angiographic contrast media.
Radiology 91: 66-73, 1968

Foltz,E.L., Thomas,L.B., Ward,A.A.:
The effects of intracarotid Diodrast.
J.Neurosurg. 9:68-82, 1952

Gargour,G.W., Wener,L., Di Chiro,G.:
Selective arteriography of the spinal cord in post-traumatic paraplegia.
Neurology 22: 131-134, 1972

Girke,W.:
EEG-Verlaufsuntersuchungen nach Carotis-interna-Angiografie.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 215: 202-218, 1972

Harris,B.:
Steroids and blood-brain-barrier alterations in Sodium Acetrizoate injury.
Arch.Neurol. (Chic.) 17: 282-293, 1967

Hilal,S.K.:
Trends in preparation of new angiographic contrast media with special emphasis on polymeric derivatives.
Invest.Radiol. 5: 458-468, 1970

Hol,R., Skjerven,O.:
Spinal cord damage in abdominal aortography.
Acta radiol. (Stockh.) 42: 276-284, 1954

Hoppe,J.O.:
Some pharmacological aspects of radiopaque compounds.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78: 727-739, 1959

Hughes,T.J., Brownell,B.:
Paraplegia following retrograde abdominal aortography.
Arch.Neurol. (Chic.) 12: 650-657, 1965

Jellinger,K.:
Circulation disorders of the spinal cord.
Acta neurochir. (Wien) 26: 327-337, 1972

Jeppson,G.,Olin,T.:
Neurotoxicity of roentgen contrast media.
Study of the blood brain barrier in the rabbit following selective injection of contrast media into the internal carotid artery.
Acta radiol. (Stockh.) Diagnosis 10: 17-34, 1970

Jeppson,P.G., Olin,T.:
Lesions of the blood brain barrier following selective injections of contrast media into the vertebral artery in rabbits.
Acta radiol. (Stockh.) Diagnosis 12: 271-282, 1972

Killen,D.A., Lance,E.M., Owens,G.:
Relative suitibility of Urokon 70% and Hypaque 90% for use as aortographic contrast media.
Surgery 45: 436-444, 1959

Killen,D.A., Lance, E.M.:
The significance of repeat injection of contrast media in the genesis of kidney and spinal cord damage resulting from abdominal aortography.
Ann.Surg. 152: 231-239, 1960

Killen, D.A., Foster,J.H.:
Spinal cord injury as a complication in aortography.
Ann.Surg. 152: 211-230, 1960

Killen, D.A., Foster,J.H.:
Spinal cord injury as a complication of contrast aortography.
Surgery 59: 969-981, 1966

Killen, D.A.:
Angiographic contrast media: a historical resumée.
Surgery 73: 333-346, 1973

Lance,E.M., Killen,D.A.:
Experimental appraisal of the agents employed as angiocardiographic and aortographic contrast media.
Surgery 49: 1107-1117, 1959

Lindgren,P., Törnell,G.:
Blood circulation during and after peripheral angiography - experimental study of the effects of Triurol (Sodium Acetrizoate) and Hypaque (Sodium Diatrizoate).
Acta radiol. (Stockh.) 49: 425-440, 1958

Lindgren,P.:
Hemodynamic responses to contrast media.
Invest.Radiol. 5: 424-435, 1970

Lloyd,F.A., Cottrell,Th.L.:
Diatrizoate Sodium.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78: 987-992, 1959

Margolis,G., Tarazi,A.K., Grimson,K.S.:
Contrast medium injury to the spinal cord produced by aortography.
J.Neurosurg. 13: 261-277, 1956

Margolis,G., Griffin,A.T., Kenan,B.S., Tindall,G., Laughlin,E.H., Phillis,R.L.:
Circulatory dynamics of the canine spinal cord.
J.Neurosurg. 14: 506-514, 1957

Margolis,G., Griffin,A.T., Kenan,P.D., Tindall,G.T., Riggins,R., Fort,L.:
Contrast medium injury to the spinal cord.
The role of altered circulatory dynamics.
J.Neurosurg. 16: 390-406, 1959

Margolis,G., Yerasimedes,Th.G.:
Vasopressor potentiation of the neurotoxicity in experimental aortography.
Acta radiol. (Stockh.) 5: 388-412, 1966

Marqolis,G.:
Pathogenesis of contrast medium injury:
insights provided by neurotoxicity studies.
Invest. Radiol. 5: 392-406, 1970

Marqolis,G., Mills,L.R., Naitove,A.:
Augmentation of neurotoxic effects of experimental
aortography by the vascular reflexes induced during
simulated diving.
J.Neurosurg. 37: 332-338, 1972

McAffee,J.G., Willson,J.K.V.:
A review of the complications of translumbar aortography.
Am.J.Roentgenol. 75: 956-970, 1956

McCormack,J.G.:
Paraplegia secondary to abdominal aortography.
J.Amer.Med.Ass. 161: 860-862, 1956

McIntosh,H.D., Hurst,V.W., Thompson,H.K., Morris,J.J.,
Whalen,R.E.:
The hemodynamic effects of the injection of contrast
medium (Isopaque).
Angiology 18: 306-315, 1967

Melick,W.F., Yarbrough,C.F., Boler,D.T.:
Translumbar serial aortography: a new medium and a new
technique.
J.Urology (Baltimore) 66: 458-466, 1951

Mishkin,M.M., Baum,St., Di Chiro,G.:
Cerebrospinal iodine levels after uncomplicated and
complicated angiography.
Invest.Radiol. 7: 439, 1972 (Abstract)

Murphy,D.J.:
Cerebrovascular permeability after meglumine iothalamate
administration.
Neurology 23: 926-936, 1973

Nordenström,B.:
Methods of altering circulatory dynamics to improve
roentgen examination of the cardiovascular system.
Am.J.Roentgenol. 89: 233-253, 1963

Undra,S.T.:
Arterielle Gefäßversorgung und Vulnerabilität des Rücken-
marks. Eine vergleichende anatomische Studie.
Dissertation 1976. Freie Universität Berlin, Inst. f.
Neuropathologie.

Pendergrass,H.P., Tondreau,P.L., Pendergrass,E.P. et al.:
Reactions associated with intravenous urography:
historical and statistical review.
Radiology 71: 1-12, 1958

Rand,P.W., Lacombe,E.:
Effects of angiocardiographic injections on blood viscosity.
Radiology 85: 1022-1032, 1965

Renz,S.:
Zur Neurotoxizität eines wasserlöslichen Röntgenkontrastmittels (Methylglucamin-Diatrizoat) nach Inokulation in das Rattenhirn. Eine licht- und elektronenoptische Untersuchung.
Dissertation 1976. Freie Universität Berlin, Inst. f. Neuropathologie

Rosenthal,A., Litwin,B., Laver,M.B.:
Effect of contrast material used in angiocardiography on hemoglobin-oxygen equilibrium.
Invest. Radiol. 8: 191-198, 1973

Sako,Y.:
Hemodynamic changes during arteriography.
J.Amer.Med.Ass. 183: 253-256, 1963

Sanchez-Perez,J.M.:
Stereoscopic serial angiography.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78: 908-914, 1959

Schiantarelli,P., Peroni,F., Tirone,P., Rosati,G.:
Effects of iodinated contrast media on erythrocytes.
Invest.Radiol. 8: 199-209, 1973

Schneider,H., Renz,S., Stoltenburg,G., Sasaki,S.:
Microcirculatory disturbances in the canine spinal cord produced by contrast media in aortography.
in: Pathology of cerebral microcirculation.
Editor: Cervós-Navarro,J. . Verlag Walter de Gruyter 1974

Shaw,R.J.:
Vascular responses to intraarterial Diodrast and Urokon during arteriography.
Surgery 39: 385-388, 1956

Tarazi,A.K., Margolis,G., Grimson,K.S.:
Spinal cord lesions produced by aortography in dogs.
Arch.Surg. 72: 38-47, 1956

Tingaud,R., Pauly,R., Maupin,J.:
A propos d'un cas de paraplégie après aortographie abdominale.
J.Méd.Bordeaux 10: 1294-1304, 1961

Törnell,G.:
Spinal cord tolerance to roentgen contrast media particularly during aortography with temporal occlusion of the aorta.
An experimental investigation in dogs.
Acta radiol. (Stockh.) Diagnosis 8: 257-283, 1969

Tuoshima,P.J., Melartin,E.:
Neurotoxicity of iothalamates and diatrizoates (II).
Historadioautographic study of rat brains with 131-Iodine-tagged contrast media.
Invest.Radiol. 5: 22-29, 1970

Ulano,H.B., Ascanio,G., Rice,V., O'Hern,R., Houmas,E., Oppenheimer,M.J.:
Effects of angiographic contrast media and hypertonic saline solution an cerebral venous outflow in autoregulating brains.
Invest.Radiol. 5: 518-533, 1970

Viamonte,M., Parks,R.E., Coplan,M.M.:
Renal angiography.
Southern Med.J. 56: 1335-1343, 1963

Vogelsang,H.:
Angiografische Untersuchungen im Bereich von Wirbelsäule und Rückenmark.
Deutsches Ärzteblatt 69: 175-179, 1972

Wagner,F.B., Price,A.H.:
Fatality after abdominal arteriography.
Surgery 27: 621-626, 1950

Wallingford,V.H.:
General aspects of contrast media research.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 78: 707, 1959

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Professor Dr.med. H. Schneider, für dessen Beratung und Kritik ich besonders dankbar bin.

Die Experimente wurden in Zusammenarbeit mit Herrn S.T. Ondra, Herrn S. Renz und Herrn S. Sasaki durchgeführt.

Den MTA des neuropathologischen Instituts danke ich für die Fertigstellung eines Teils der histologischen Präparate, der Fotoabteilung und der grafischen Abt. des Klinikums Berlin-Steglitz für Unterstützung bei der Dokumentation.

Die Arbeitsmöglichkeit am Neuropathologischen Institut sowie weitere Förderung meiner Arbeit verdanke ich dem Leiter des Instituts, Herrn Prof. Dr. J. Cervós-Navarro.

Lebenslauf

Am 20.11.1941 wurde ich als Tochter des Pfarrers Hartmut Gadow und seiner Ehefrau Herta geb. Meyer in Berlin geboren. Meine Schulausbildung begann im Herbst 1947 in Berlin-Kreuzberg und endete im Frühjahr 1960 mit dem Abitur am Röntgen-Gymnasium in Remscheid-Lennep.

Nach dem Abitur studierte ich Kirchenmusik und war nach dem B-Examen drei Jahre als Kirchenmusikerin in Berlin tätig. Im SS 1968 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, an der ich im Frühjahr 1975 die ärztliche Prüfung bestand.

Als Medizinalassistentin arbeitete ich zunächst am Institut für Neuropathologie des Klinikum Berlin-Steglitz, von November 1975 an zunächst auf der Inneren, dann auf der Chirurgischen Abteilung des Ev. Waldkrankenhauses in Berlin-Spandau.

Am 1.7.1976 begann ich mit der Internistischen Facharzt-weiterbildung an den Krupp-Krankenanstalten in Essen.